

Unerwünschte Arzneimittelereignisse bei Patienten mit Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von **Katrin Maier**

geboren am 21.01.1972 in Luckenwalde

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
ZUSAMMENFASSUNG	5
1.EINLEITUNG.....	7
2. ZIELSTELLUNG.....	10
3. PATIENTEN UND METHODIK	11
3.1. Patientenauswahl und Einteilung nach der Nierenfunktion	11
3.2. Erhebung anamnestischer und klinischer Basisdaten.....	12
3.3. Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE).....	13
3.3.1. Codierung und Einteilung der UAE.....	13
3.3.2. Kausalitätsbeurteilung der UAE	15
3.4. Statistische Auswertung	15
4. ERGEBNISSE	16
4.1. Patientenkollektiv.....	16
4.2. Unerwünschte Arzneimittelereignisse.....	18
4.2.1 Erfasste UAE nach WHO-ART und Schweregrad	19
4.2.2. UAW-Typ	21
4.2.3. UAE nach Genese	21
4.3.Einflussfaktoren auf das UAE-Vorkommen.....	22
4.3.1. Allgemeine Faktoren	22
4.3.2. Multimorbidität.....	24
4.3.3 Einfluss der Anzahl und Art der eingenommenen Arzneimittel.....	26
4.4. Die Dauer des stationären Aufenthaltes (VWD) in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und dem UAE als Aufnahmegrund	29
4.5. Hypoglykämien	30
4.5.1. Art der Diabetestherapie	31
4.5.2 Hypoglykämieauslösende Medikation.....	32
4.5.2.1. Patienten mit eingeschränkter ENF.....	32
4.5.2.2. Patienten mit normaler Nierenfunktion	33
4.5.3.Assoziation des Auftretens von Hypoglykämien mit dem Alter und der Diabetesdauer	33
4.5.4. Assoziation von HbA1c-Wert und Auftreten einer Hypoglykämie	34
4.5.5.Konsequenz aus dem UAE Hypoglykämie.....	35
4.6. Elektrolytstörungen	35
4.6.1. Hypokaliämien.....	36
4.6.2. Hyperkaliämien.....	36
4.7.Gastrointestinale UAE	37

5. DISKUSSION	38
5.1. Prävalenz von Störungen der Nierenfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus	38
5.2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	40
5.2.1. Inzidenz.....	40
5.2.2 UAE- Merkmale	40
5.3. Einflussfaktoren	42
5.3.1. Alter	42
5.3.2. Geschlecht.....	43
5.3.3. Begleiterkrankungen und Medikamentenzahl.....	43
5.3.4 Art der eingenommenen Medikamente.....	45
5.4. Dauer des UAE-bedingten stationären Aufenthaltes (VWD).....	46
5.5. Hypoglykämien	46
5.5.1. Hypoglykämieinzidenz	46
5.5.2. Einfluss der Nierenfunktion auf das Hypoglykämievorkommen.....	47
5.5.3. Einfluss von Alter, Diabetesdauer und der Art der Diabetestherapie auf das Hypoglykämievorkommen	48
5.5.4. Antihypertensive Begleitmedikation	49
5.5.5. HbA1c-Wert und Konsequenzen der Hypoglykämien auf die Therapieführung.....	50
5.6. Elektrolytstörungen	51
6. SCHLUSSFOLGERUNG.....	53
7. ANHANG	54
LITERATURVERZEICHNIS	56

Abkürzungsverzeichnis

ACE - Angiotensin converting enzyme
AM - Arzneimittel
AOK - Allgemeine Ortskrankenkasse
ASS - Acetylsalicylsäure
ATC - Anatomical Therapeutic Chemical
BfArM - Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI - Body-Mass-Index
BZ - Blutzucker
CI - confidential interval
 Cl_{crea} - Kreatininclearance
D.m. - Diabetes mellitus
ENF - eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Methodik)
Excl. - exclusive
EW - Eiweiß
GFR - glomeruläre Filtrationsrate
GIT - Gastrointestinaltrakt
HbA1c – Hämoglobin A1c
HCT - Hydrochlorthiazid
Hypo - Hypoglykämie
KHA - Krankenhausaufnahme
MW - Mittelwert
NI - Niereninsuffizienz
NNF - normale Nierenfunktion (siehe Methodik)
NSAR - nichtsteroidale Antirheumatika
OAD - orale Antidiabetika
Pat. - Patient(en)
pAVK - periphere arterielle Verschlusskrankheit
p - Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau)
SA - Standardabweichung
UAE - Unerwünschte(s) Arzneimittelereignis(se)
UAW - Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)
UKPDS - United Kingdom Prospektive Diabetes Study

VWD - Verweildauer

WHO - World Health Organisation

WHO - ART - WHO – Adverse Reaction Terminology

ZNS - Zentralnervensystem

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielstellung: Eine wichtige Möglichkeit zur Prävention von unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE) ist die Erfassung von Patienten mit Risikofaktoren. Der Diabetes mellitus ist eine häufige Erkrankung in der Bevölkerung. Welchen Einfluß, die bei diesen Patienten oft vorhandene Nierenfunktionseinschränkung auf das UAE-Vorkommen hat, und welche Organsysteme und Medikamentengruppen dabei besonders häufig betroffen sind, soll mit der hier vorliegenden Untersuchung dargelegt werden.

Methoden: Im Zeitraum zwischen dem 01.09.1999 und dem 30.03.2002 wurden in der Datenbank zur Qualitätssicherung der Diabetesbehandlung der Inneren Abteilung des Sophien- und Hufelandklinikums Weimar 913 Diabetiker erfasst. Von 784 Patienten konnte anhand der vorliegenden Daten die Kreatinin-clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel errechnet werden. Nach den Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft erfolgte eine Einteilung der Patienten in Bezug auf die Nierenfunktion. 499 Patienten (63,7%) hatten eine $Cl_{crea} < 90 \text{ ml/min}$ und damit eine eingeschränkte Nierenfunktion (ENF), 285 Patienten (36,4%) hatten mit einer $Cl_{crea} \geq 90 \text{ ml/min}$ eine normale Nierenfunktion (NNF). Im Rahmen eines vom BfArM geförderten Projektes werden in der Inneren Abteilung des Sophien- und Hufelandklinikums Weimar seit dem 01.09.99 zur stationären Aufnahme führende UAE erfasst. Dies erfolgt durch eine intensivierete Spontanerfassung durch klinisch-pharmakologisch geschulte Ärzte in Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten. Durch die Verknüpfung der Daten wurden die im Untersuchungszeitraum bei den eingeschlossenen Diabetikern beobachteten UAE analysiert. In die UAE-Beurteilung gingen die Schweregradeinteilung nach Hartwig et al. sowie die Typisierung nach Rawlins ein. Die Kausalitätsbeurteilung erfolgte anhand des Entscheidungsalgorithmus nach Bégaud.

Ergebnisse: 95 der in die Untersuchung eingeschlossenen 784 Diabetiker (12,1%) erlitten im Untersuchungszeitraum ein oder mehrere UAE, insgesamt wurden 120 UAE beobachtet. Von den 499 Patienten mit ENF erlitten 15,0% (75 Pat.) insgesamt 99 UAE, von den 285 Patienten mit NNF 7,0% (20 Pat.) insgesamt 21 UAE. Der Unterschied war signifikant. Die häufigsten UAE waren hypoglykämische Zustände (42,5% der aufgetretenen UAE), gefolgt von gastrointestinalen Störungen (14,2%), Elektrolytstörungen (10,8%), Synkopen (5,8%) und Herzrhythmusstörungen (4,2%). Wirkstoffe, die gehäuft im Zusammenhang mit einem UAE standen, waren Antidiabetika, Antikoagulantien, ACE-Hemmer, Betablocker und NSAR. Eine signifikante Risikoerhöhung bei ENF bezogen auf die Verordnungshäufigkeit zeigte sich für Insuline, Sulfonylharnstoffe, ACE-Hemmer und Betablocker.

Bei den Patienten mit ENF war mit 40,4% signifikant häufiger als bei den Patienten mit NNF (4,8%) eine unerwünschte Arzneimittelwirkung mit einer Interaktion kombiniert. Das Vorkommen intensivtherapiepflichtiger oder als lebensbedrohlich eingestufte UAE unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Ein zu dauerhaften Schäden führendes UAE oder ein als arzneimittelbedingt eingestufte Exitus kamen nicht vor. Patienten, bei denen ein UAE auftrat, waren häufiger weiblichen Geschlechtes, hatten mehr Begleiterkrankungen und nahmen bei der Aufnahme eine größere Anzahl von Medikamenten ein. Eine Altersabhängigkeit des Gesamt-UAE-Vorkommens bei den erfassten Patienten konnten wir nicht feststellen.

Bei gleicher Verordnungshäufigkeit von Antidiabetika hatten die Patienten mit ENF ein signifikant erhöhtes Vorkommen von zur Hospitalisierung führenden Hypoglykämien von 7,4% vs. 2,7% bei normaler Nierenfunktion. ENF-Patienten mit Insulin und Kombinationen von oralen Antidiabetika (OAD) und Insulin hatten ein signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko gegenüber Patienten, die nur OAD einnahmen (Insulin/OAD odds ratio 3,0; CI 1,0-8,8; $p=0,043$; Kombination/OAD odds ratio 5,8; CI 1,8-18,8; $p=0,002$). Beim Vergleich kombinierter Therapie gegenüber der alleinigen Insulintherapie zeigte sich eine Tendenz der Risikozunahme, aber keine Signifikanz (odds ratio 2,0; CI 0,9-4,2; $p=0,088$). Einen Einfluß der Begleitmedikation mit ACE-Hemmern und β -Blockern fanden wir nicht. Im Vergleich zu Patienten ohne Hypoglykämie waren Patienten mit einer oder mehreren zur Hospitalisierung führenden Hypoglykämien im Untersuchungszeitraum älter (72,1 vs. 65,5 Jahre), hatten eine längere Diabetesdauer (16,3 vs. 9,2 Jahre) und einen niedrigeren HbA1c-Wert (7,3 vs. 9,0%). Im Untersuchungszeitraum erlitten 15 Patienten (1,9%) gastrointestinale UAE, davon traten 11 bei Patienten mit ENF auf. Statistisch war das Risiko nicht signifikant erhöht. 12 Patienten (1,5%) erlitten eine Elektrolytstörung, davon traten 11 bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen auf. Es traten 7 Hypokaliämien und 5 Hyperkaliämien auf. Hyperkaliämien wurden nur bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion beobachtet, signifikant häufiger bei der Einnahme einer Kombination aus ACE-Hemmer und einem kaliumsparenden Diuretikum.

Schlussfolgerungen: Die höhere Gefährdung von Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion ein UAE zu erleiden, im Vergleich zu den Diabetikern mit normaler Nierenfunktion, erfordert eine sorgsame Prüfung und Beachtung der Nierenfunktion, eine Anpassung der Medikamentendosierung und eine verstärkte Überwachung durch regelmäßige Laborkontrollen. Auf weitere Risikofaktoren wie die Zahl und die Art der eingenommenen Medikamente und die Komorbidität ist besonders zu achten.

1. Einleitung

Jede medikamentöse Therapie ist mit dem Risiko des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen assoziiert. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert: „Eine Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) ist jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, die ursächlich auf die Einnahme eines Arzneimittels zurückgeführt werden kann, welches in Dosierungen, die beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie oder zur Modifikation physiologischer Funktionen üblich sind, verabreicht werden“ (WHO 1972). Etwas weiter gefasst ist der Begriff Unerwünschte ArzneimittelEreignisse (UAE), der auch Medikamenteninteraktionen, Noncompliance (ohne Selbstintoxikation), inadäquate Therapie, Fehlgebrauch und Medikamentenüberdosierungen mit einschließt (McKenney and Harrison 1976).

Verschiedene Studien und Metaanalysen zeigten, dass 2,4 bis 6,2% aller Krankenhausaufnahmen im Zusammenhang mit UAE erfolgen (Mühlberger et. al 1997; Lazarou et al. 1998; Roughead et al. 1998). Ausgehend von Daten des Bremer Erfassungssystems von unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden bei 16 Mio. Krankenhausaufnahmen jährlich 210.000 schwerwiegende UAW und 16.000 Todesfälle durch Arzneimittel angenommen. Damit würden Todesfälle im Zusammenhang mit einer Arzneimittelleinnahme auf Rang 6 der Todesursachenstatistik liegen (Wille und Schönhöfer 2002).

Neben den unmessbaren und schwerwiegenden UAE - Folgen, die die betroffenen Patienten erleiden, wie die Beeinträchtigung durch den Aufenthalt im Krankenhaus, Schmerz, Angst, allgemein eine Reduktion der Lebensqualität, sind auch die Kosten, die dem Gesundheitswesen und der Gesellschaft durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen entstehen, ein nicht zu vernachlässigender Aspekt in der Untersuchung derselben. Schätzungen der Kosten, die durch UAE-bedingte Krankenhausaufnahmen entstehen, ergaben für Deutschland eine jährliche Summe von 400 Millionen Euro (Schneeweiss et al. 2002) bzw. 1050 Millionen DM (Goettler et al. 1997).

Anhand einer Metaanalyse wurden bis zu 30% der UAE als potentiell vermeidbar eingestuft (Goettler et al. 1997), hier eröffnet sich gerade in der aktuellen Suche nach Einsparmöglichkeiten im Gesundheitswesen eine Möglichkeit der Kostensenkung mit einer gleichzeitigen Verbesserung der Patientenbetreuung. Bei einem Anteil vermeidbarer UAE von 30% könnten ca. 350 Millionen DM pro Jahr in Deutschland eingespart werden (Goettler et al. 1997). Mit der Investition nur eines Teils des Geldes in Präventionsmaßnahmen, wie in

sorgfältigere klinische und Laborkontrollen von Risikogruppen und in Weiterbildungsmaßnahmen für Mediziner und Pharmazeuten, könnte wahrscheinlich eine Kostensenkung und UAE-Vermeidung erreicht werden.

Eine Strategie UAE zu vermeiden, ist prospektiv Patienten zu identifizieren, die ein hohes UAE-Risiko haben (Bates et al. 1999). Hier könnten dann Präventionsmaßnahmen wie erhöhte Aufmerksamkeit hinsichtlich Interaktionen, häufigere relevante Laborkontrollen und eine verstärkte Patientenaufklärung und Personalschulung ansetzen.

Als Risikofaktoren für das Auftreten von UAE werden das Alter, weibliches Geschlecht, die Zahl der eingenommenen Medikamente, Polymorbidität und für stationär aufgetretene UAE eine lange Krankenhausverweildauer diskutiert (Hurwitz 1969; Hanlon et al. 1997; Moore et al. 1998; Lazarou et al. 1998; Fattinger et al. 2000).

Eine Erkrankung, die mit einem Teil der beschriebenen Risikofaktoren einhergeht, ist der Diabetes mellitus. Die Prävalenz des Diabetes mellitus betrug Ende der 80er Jahre gemäß verfügbarer epidemiologischer Daten des Diabetesregisters der ehemaligen DDR (Michaelis und Jutzi 1991) 4,1% in der DDR-Bevölkerung, Hochrechnungen von Krankenkassendaten der AOK Dortmund (Hauner et al. 1992) zeigten in der deutschen Gesamtbevölkerung eine Prävalenz von 4,8%. Verschiedene Studien gehen davon aus, dass in wenigen Jahren die Prävalenzgrenze von 7% in der deutschen Bevölkerung erreicht bzw. überschritten wird (Hauner 1998; Janka et al. 2000). Dies hängt mit der Zunahme der Lebenserwartung in der Bevölkerung und in der diabetischen Population, des Anstiegs der Adipositasfrequenz, insbesondere auch in den jüngeren Altersklassen (American Diabetes Association 2000) und der Anwendung neuer diagnostischer Kriterien des Diabetes mellitus (Alberti and Zimmet 1998) zusammen.

Mit dem Diabetes können mehrere Folgeschäden einhergehen. Zu den wichtigsten zählen die diabetische Nephro-, Neuro und Retinopathie. Im Zusammenhang mit dem Risiko einer unerwünschten Arzneimittelwirkung erscheint vor allem die diabetische Nephropathie bedeutsam.

Die diabetische Nephropathie ist definiert als nach jahrelangem Diabetesverlauf als Ausdruck der Mikroangiopathie an der Niere auftretende Erkrankung mit Albuminurie, Hypertonie und progredientem renalem Funktionsverlust (Ritz and Andrassy 1998). Die Pathogenese wird durch drei wesentliche Faktoren bestimmt, eine genetische Prädisposition, die Hyperglykämie und eine kapilläre Hyperfiltration (Stein und Schmechel 2002).

Die diabetische Nephropathie verläuft in mehreren Stadien. Die frühe Phase ist durch Hyperfiltration und eine Mikroalbuminurie gekennzeichnet, beides Risikofaktoren für das

Fortschreiten hin zur klinischen Phase der Nephropathie, die durch eine persistierende Proteinurie und einen progressiven Abfall der glomerulären Filtrationsrate gekennzeichnet ist (Mogensen et al. 1983; Rudberg et al. 1992; Stein und Schmechel 2002). Viele Wirkstoffe werden entweder chemisch unverändert oder in Form ihrer Stoffwechselprodukte über die Niere ausgeschieden. Bei einer verminderten glomerulären Filtrationsrate besteht für Substanzen, die vorrangig durch glomeruläre Filtration eliminiert werden, die Gefahr der verzögerten Elimination oder bei wiederholter Gabe der Kumulation. Dies erfordert bei den entsprechenden Medikamenten eine Dosisanpassung.

Aufgrund der mikro- und makrovaskulären Veränderungen ist der Diabetes oft mit weiteren Erkrankungen verbunden. Bei einer Untersuchung von 189 stationär behandelten Diabetikern und 658 in Alter, Geschlecht und Hauptbehandlungsdiagnose vergleichbaren Kontrollen litten Diabetiker signifikant häufiger an Hypertonie (71% vs. 50%), Herzinsuffizienz (19% vs. 11%), pAVK (21% vs. 10%) und Angina pectoris (39% vs. 29%) (Schilbach 2002). Daraus ergibt sich bei vielen Diabetikern eine Multimedikation als ein weiterer Risikofaktor für ein UAE.

Eines der häufigsten unerwünschten Arzneimittelereignisse, das bei Diabetikern vorkommt, ist eine hypoglykämische Reaktion auf die antidiabetische Medikation. Die Hypoglykämie ist durch das Whipple-Trias definiert, „1. Symptome der Hypoglykämie treten gleichzeitig mit einer 2. erniedrigten Blutglucose auf und sind durch 3. Zufuhr von Glucose, die den Blutzucker über den hypoglykämischen Bereich anhebt, zu beseitigen“ (Rinninger und Greten 1998).

Ein Abfall des Glucosespiegels im Blutplasma führt normalerweise zu einer Reihe von physiologischen Reaktionen, die Insulinsekretion fällt ab und es kommt neben anderen neuroendokrinen Reaktionen zu einer Ausschüttung von Glucagon und Epinephrin (Cryer 2002). Beide Reaktionen sind beim Diabetiker verändert. Einmal unterliegt das von außen zugeführte Insulin nicht den körpereigenen Regulationsmechanismen, zum anderen kommt es beim Typ-I-Diabetiker zu einer verminderten Glucagon- und Epinephrin-Antwort im Vergleich zum Nichtdiabetiker (Dagogo-Jack et al. 1993). Eine neuere Studie von Segel et al. zeigt diese verminderte Antwort auch bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Typ-II-Diabetes (Segel et al. 2002).

Gerade Typ-1-Diabetiker und Patienten mit langer Dauer eines Typ-2-Diabetes haben jedoch oft auch eine diabetische Nephropathie mit einer Nierenfunktionseinschränkung. In einem Zeitraum von durchschnittlich 8,4 Jahren wurden in einer internationalen WHO-Studie in

Europa bei 6,1 % der Typ-1-Diabetiker und 2,9 % der Typ II Diabetiker die Entwicklung einer Niereninsuffizienz beobachtet (Colhoun et al. 2001).

2. Zielstellung

- Zielstellung dieser Arbeit ist es, den Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion bei Diabetikern auf das Vorkommen von zur Hospitalisierung führenden bzw. schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelereignissen zu untersuchen.
- Dabei sind weitere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbidität sowie Anzahl und Art der bei Aufnahme eingenommenen Medikamente bezüglich des UAE-Risikos zu berücksichtigen und zu bewerten.
- Die Analyse der im Untersuchungskollektiv aufgetretenen UAE soll das UAE-Spektrum insgesamt, sowie die anhand der Kausalitätsbewertung als UAE-auslösend eingestuften Arzneimittel beinhalten und gegebenenfalls Unterschiede in Assoziation zur Nierenfunktion aufzeigen.
- Hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender Hypoglykämien (ab Level 4 nach Hartwig) sollen neben der Nierenfunktion auch allgemeine Faktoren wie Alter und Geschlecht sowie diabetesbezogene Risikofaktoren wie Diabetesdauer, Art der medikamentösen Diabetestherapie und die Güte der Stoffwechseleinstellung berücksichtigt werden.

3. Patienten und Methodik

Datengrundlage dieser retrospektiven Untersuchung war die zur Qualitätssicherung eingesetzte Patientendatenbank DIQUAL der Klinik für Innere Medizin 1 im Sophien- und Hufeland-Klinikum Weimar. Diese Datenbank wurde zur strukturierten Erfassung und Auswertung von qualitätsrelevanten Daten auf Diabetesstationen und in Diabetesambulanzen an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Klinik für Innere Medizin II entwickelt (Köhler et al. 2000).

Auf ihrer Grundlage erfolgte die Datenauswertung aller im Zeitraum von 09/99 bis 03/02 erfassten Diabetiker (n=913). Bei mehrfachen Aufenthalten wurde der UAE-assoziierte Aufenthalt oder bei den Patienten ohne UAE der chronologisch letzte Aufenthalt mit möglichst vollständigen Laborwerten ausgewählt. Es erfolgte eine Verknüpfung mit Daten, die im Rahmen eines durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geförderten multizentrischen Projektes (BfArM 712.01.Fo2.1-65802-201) zur Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE), die zur Hospitalisierung führen, erhoben wurden.

3.1. Patientenauswahl und Einteilung nach der Nierenfunktion

Einschlusskriterium war das vollständige Vorliegen der für die Berechnung der Kreatininclearance notwendigen Werte. Diese waren bei 129 Patienten nicht vollständig. Von den verbleibenden 784 Patienten wurde die Kreatininclearance nach der Formel von Cockcroft und Gault (Cockcroft and Gault 1976) berechnet.

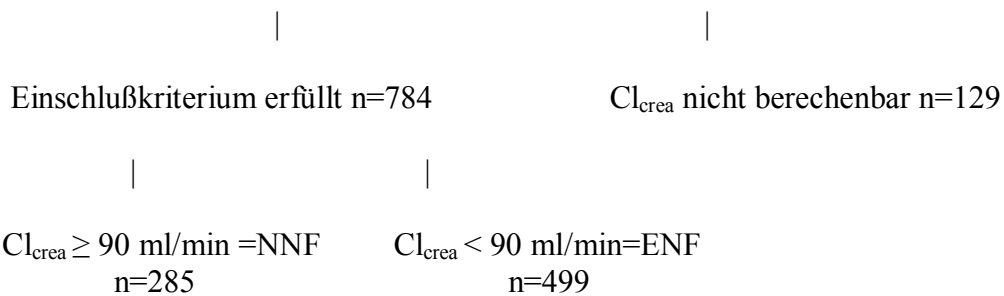
$$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{SF}}{0,82 \times \text{Serumkreatinin } (\mu\text{mol/l})} = \text{Kreatininclearance (ml/min)}$$

$$\begin{aligned} \text{♀ SF (sex factor)} &= 0,85 \\ \text{♂ SF} &= 1 \end{aligned}$$

Die Korrelation zur tatsächlich gemessenen glomerulären Filtrationsrate ist mit $r = 0,9$ gut (Luke et al. 1990).

Nach den Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2002) erfolgte die Einteilung in Patienten mit normaler Nierenfunktion (NNF) bei einer Clearance ≥ 90 ml/min und in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (ENF) bei einer Clearance < 90 ml/min.

Im Untersuchungszeitraum registrierte Diabetiker n=913



Es erfolgte eine weitere Unterteilung nach der Albuminausscheidung in Patienten mit Makro- oder Mikroalbuminurie (>20mg/l im Spontanurin) und Patienten ohne Mikroalbuminurie oder mit nicht bestimmtem Mikroalbuminwert.

3.2. Erhebung anamnestischer und klinischer Basisdaten

Aus der DIQUAL-Datenbank wurden folgende Parameter entnommen: Alter, Diabetesdauer, Diabetestyp, HbA1c- Wert, dessen Normbereich am Klinikum Weimar mit 4,4-6,4 % angegeben wird, Größe und Gewicht zur Bestimmung des Body-Mass-Index und die Verweildauer, berechnet aus Entlassungstag – Aufnahmetag. Bei Verlegung in eine andere Abteilung bzw. in eine andere Klinik wurde der Verlegungstag, bei Tod des Patienten der Todestag, zur Berechnung benutzt.

Anhand des Arztbriefes in der Krankenakte wurden der Einweisungsgrund und die Diagnosen aller Patienten erfasst und nach ICD 9 systematisiert. Desweiteren erfolgte die Erfassung der Aufnahmemedikation aus dem Anamnesebogen bzw. dem Einweisungsschein und der Entlassungsmedikation aus dem Arztbrief. Im Rahmen der UAE- Erfassung wurden ebenfalls Medikamente erfasst, die der Patient ärztlich verordnet oder in Selbstmedikation vor Aufnahme in die Klinik eingenommen hat, und die als relevant für das UAE eingestuft wurden. Eine Systematisierung aller Medikamente erfolgte nach dem Anatomical therapeutic Chemical (ATC) classification index für Arzneimittel-Wirkstoffe der WHO (WHO Collaborating centre for drug statistics methodology 1993). Der ATC-Code erlaubt die Klassifizierung eines jeden Arzneimittels nach anatomischen, therapeutisch/pharmakologischen und chemischen Gesichtspunkten auf insgesamt fünf Ebenen vom zu behandelndem Organsystem bis hin zur chemisch definierten Einzelsubstanz

oder Kombination. Weitere Informationen und den gesamten ATC-Code findet man unter folgender Internetadresse: <http://www.whocc.no>

3.3. Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE)

Seit 1997 werden multizentrisch, im Rahmen einer vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geförderten Studie, systematisch unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die zu einer internistischen Krankenhausaufnahme führten, erfasst, bewertet und gemeldet. Seit Oktober 1999 sind die Kliniken für Innere Medizin I und II des Sophien- und Hufelandklinikums Weimar dem Projekt über das Institut für Klinische Pharmakologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena angeschlossen. Im Rahmen einer intensivierten Spontanerfassung werden durch klinisch-pharmakologisch geschulte Ärzte in enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten auf den Stationen aus der Gesamtheit der internistischen Krankenhausaufnahmen die Patienten mit Verdacht auf UAE erfasst und in eine Datenbank eingegeben. Anhand von Arzt- und Patienten-Interviews sowie Akteneinsicht erfolgt eine primäre Kausalitätsanalyse. Nach einer projektinternen Qualitätssicherung wurden die Daten an das BfArM weitergeleitet. Im Rahmen des Projektes wurden von der Erfassung ausgenommen:

- UAE, die durch eine zytostatische Therapie bei onkologischen Patienten auftraten
- Schwere kutane Nebenwirkungen, die durch das Dokumentationszentrum für schwere Hautkrankheiten an der Universität Freiburg erfasst werden
- Arzneimittelassoziierte suizidale Ereignisse, es sei denn, ein Medikament wäre als begünstigender Faktor für den Suizid oder Suizidversuch zu identifizieren
- UAE durch Blut sowie durch Blutprodukte, die durch das Paul-Ehrlich-Institut erfaßt werden

Durch Verknüpfung der beiden Datenbanken wurden die UAE herausgefiltert, die bei den durch unsere Untersuchung erfassten Patienten im Zeitraum von 09/99 bis 03/02 auftraten.

3.3.1. Codierung und Einteilung der UAE

Die UAE wurden auf der Grundlage der **WHO-ART** kodiert.

Nach der Entstehungszeit und dem **Zusammenhang mit der stationären Aufnahme** erfolgte eine Unterscheidung in, zur stationären Aufnahme führende UAE, in bei Aufnahme erfasste,

aber nicht selbst zur Aufnahme führende (=kontemporäre) UAE und in während des stationären Aufenthaltes auftretende UAE.

Die **Schweregradeinteilung** erfolgte nach der Klassifikation von Hartwig et al. (Hartwig et al. 1992). Die Einteilung hat sieben Stufen (Level).

Level 1: Eine Veränderung der Behandlung mit dem verdächtigten Medikament war nicht notwendig

Level 2: Eine Unterbrechung, ein Abbruch oder reine anderweitige Änderung der Behandlung mit dem verdächtigten Medikament war notwendig, aber es war kein Antidot oder eine andere spezifische Behandlung nötig und der Krankenhausaufenthalt wurde nicht verlängert.

Level 3: Level 2 und ein Antidot oder eine andere spezifische Behandlung waren notwendig, aber der Krankenhausaufenthalt wurde nicht verlängert

Level 4: Level 3 und der Krankenhausaufenthalt wurde um mindestens einen Tag verlängert oder das UAE ist Grund für die Krankenhausaufnahme

Level 5: Level 4 und eine Intensivpflege war notwendig

Level 6: Jedes UAE, das zu einer dauerhaften Schädigung des Patienten führte

Level 7: Jedes UAE, das direkt oder indirekt zum Tod des Patienten führte

Im Rahmen des Projektes wurden nur UAE der Level 4 bis 7 erfasst. So wurden auch Hypoglykämien nur erfasst, wenn sie zur Krankenhausaufnahme führten oder den Aufenthalt verlängerten, also per definitionem schwerwiegend waren. Als lebensbedrohlich wurde in Übereinkunft mit dem BfArM jedes UAE eingestuft, das per se zu lebensbedrohlichen Zuständen hätte führen können, auch wenn dies durch medizinische Intervention verhindert wurde, oder aber das UAE spontan sistiert hat.

Der **UAE-Typ** wurde nach **Rawlins** (Rawlins 1988) klassifiziert. Die Typ-A-Reaktion ist eine qualitativ normale, aber quantitativ abnormale Reaktion auf ein Medikament und sie lässt sich aus dem Wirkungsmechanismus des Medikamentes ableiten. Dies ist die häufigste Reaktion. Typ-B-Reaktionen sind qualitativ abnorme Effekte, die scheinbar ohne Beziehung zur normalen pharmakologischen Wirkung des Medikamentes stehen, z.B. allergische Reaktionen. Als Typ-C-Reaktionen werden Langzeiteffekte bezeichnet. Falls die Reaktion nicht zuzuordnen war, war sie als nicht beurteilbar einzustufen.

Bei den **UAW-Arten** wurde unterteilt in reine UAW, bei denen ein Medikament verdächtig war, in reine Interaktionen, die nur durch das Zusammenwirken der Medikamente hervorgerufen wurden und in Kombinationen von UAW und Interaktion, bei denen die

Wirkung einzelner Medikamente und das Zusammenwirken mit anderen als UAW-Ursache angenommen wurde. Desweiteren wurden Therapiefehler und Noncompliance (z.B. Überdosierungen) beschrieben.

3.3.2. Kausalitätsbeurteilung der UAE

Die Beurteilung des Zusammenhanges zwischen der Medikamenteneinnahme und dem UAE erfolgte anhand des Entscheidungsalgorithmus von Bégaud (Bégaud et al. 1985). Dabei wird jedes eingenommene Medikament hinsichtlich seines chronologischen und symptomatischen Zusammenhanges mit dem UAE eingestuft. Daraus ergibt sich für jedes Medikament ein Imputabilitäts- (=Beschuldigungs-) Score von I0 bis I4. Dabei bedeutet I0 der Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und unerwünschtem Ereignis ist ausgeschlossen, I1 bedeutet der Zusammenhang ist zweifelhaft, I2, er ist möglich, I3, er ist wahrscheinlich und I4, er ist sehr wahrscheinlich. Nur Medikamente mit einer Imputabilität von I2 bis I4 wurden als verdächtige Medikamente in die Auswertung einbezogen. (siehe Anhang)

3.4. Statistische Auswertung

Die Daten wurden in anonymisierter Form bearbeitet. Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 10 der Firma SPSS Inc. (unter Windows 95). Es werden, wenn nicht anders bezeichnet, Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung angegeben. Bei den Boxplot-Grafiken sind die Extremwerte nicht berücksichtigt worden. Abhängig vom Skalenniveau erfolgte die statistische Auswertung. Für metrische Daten wie Alter, Verweildauer, Diabetesdauer etc. wurden der t-Test und die Pearson-Korrelation verwendet. Für ordinale Daten wie die Anzahl der Medikamente und der Begleiterkrankungen, wurde der Mann-Whitney-U-Test und Spearman's Rangkorrelation verwendet, für nominale Daten wie das UAE-Vorkommen der χ^2 -Test und die odds ratio. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

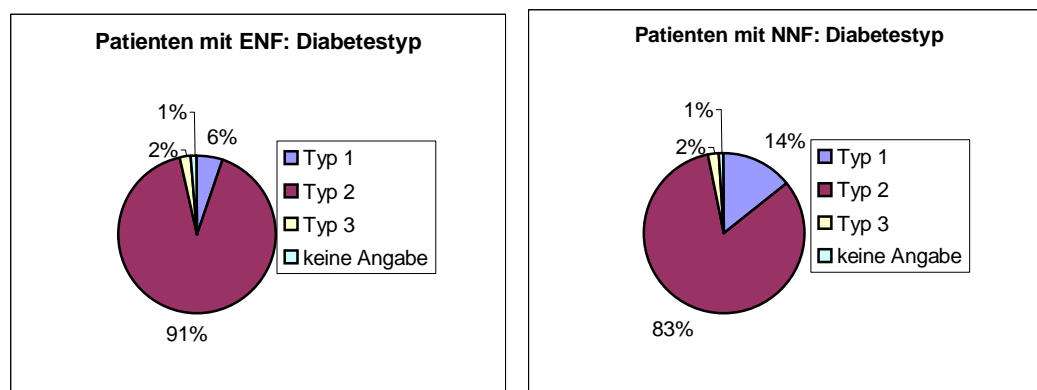
4.1. Patientenkollektiv

Im betrachteten Zeitraum vom 01.09.1999 bis zum 30.03.2002 wurden in der DIQUAL-Datenbank 913 Diabetiker erfasst, davon konnte von 784 die Kreatinin-clearance berechnet werden und diese gingen in die Auswertung ein. Die Einteilung erfolgte nach der Kreatinin-clearance in Patienten mit normaler Nierenfunktion (NNF) und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (ENF). Die Eigenschaften der Patientengruppen zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vergleich zwischen Patienten mit NNF ($Cl_{crea} \geq 90$ ml/min) und Patienten mit ENF ($Cl_{crea} < 90$ ml/min)

	Patienten mit ENF N=499	Patienten mit NNF N=285	P - Wert
Alter(Jahre), MW \pm SA	72,5 \pm 9,7	54,3 \pm 13,7	0,000 (t-Test)
Frauen (Anzahl, %)	330 (66,1%)	114 (40%)	0,000 (χ^2 -Test)
Männer (Anzahl, %)	169 (33,9%)	171 (60%)	
Kreatinin-clearance, MW \pm SA	56,9 \pm 19,1 ml/min	125,1 \pm 31,6 ml/min	0,000 (t-Test)
Diabetesdauer, MW \pm SA	14,1 \pm 9,7 Jahre	9,3 \pm 8,1 Jahre	0,000 (t-Test)
HbA1c-Wert, MW \pm SA	8,8 \pm 2,3 % (N=488)	9,2 \pm 2,3 % (N=283)	0,009 (t-Test)
BMI, MW \pm SA	27,7 \pm 4,7 kg/m ² (n=485)	31,9 \pm 11,8 kg/m ² (n=275)	0,000 (t-Test)
UAE- Prävalenz	75 Pat (15,0%)	20 Pat (7,0%)	0,001 (χ^2 -Test)
VWD gesamt, MW \pm SA	15,8 \pm 8,7 Tage (n=498)	13,8 \pm 6,5 Tage (n=282)	0,005 (t-Test)
Anzahl der AM bei Aufnahme, MW \pm SA	5,4 \pm 2,6 (Median 6)	3,6 \pm 2,6 (Median 3)	<0,001 (Mann Whithney U-Test)
Anzahl der Diagnosen, MW \pm SA	3,7 \pm 1,3 (Median 3)	2,8 \pm 1,2 (Median 3)	<0,001 (Mann Whithney U-Test)

Es zeigt sich, dass die Patienten mit ENF durchschnittlich älter sind, Frauen signifikant häufiger betroffen sind und die Diabetesdauer länger ist. Die Patienten mit ENF nehmen bei signifikant mehr Begleiterkrankungen eine größere Anzahl von Medikamenten ein. Die VWD ist länger als bei Patienten mit NNF. Der HbA1c-Wert und der Body-Mass-Index sind bei den Patienten mit ENF signifikant niedriger als bei den Patienten mit NNF. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Verteilung der Diabetestypen in den Gruppen ENF und NNF.



Abbildungen 1 und 2: Verteilung der Diabetestypen

Tabelle 2: Unterteilung der Patienten mit ENF hinsichtlich der Nierenfunktionseinschränkung

	Leichtgradige ENF (Cl_{crea} 60-89 ml/min) n=231	Mässiggradige ENF (Cl_{crea} 30-59 ml/min) n=221	Hochgradige ENF (Cl_{crea} 15- 29ml/min) n=40	Terminale ENF (Cl_{crea} <15 ml/min) n=7
Alter (MW \pm SA)	68,3 \pm 9,8 Jahre	75,9 \pm 7,6 Jahre	76,4 \pm 9,8 Jahre	78,6 \pm 10,2 Jahre
Diabetesdauer (MW \pm SA)	13,0 \pm 9,4 Jahre	14,5 \pm 10 Jahre	17,8 \pm 9,5 Jahre	20,6 \pm 5,0Jahre
UAE	30 Pat. (13 %)	35 Pat. (15,8%)	9 Pat. (22,5%)	1 Pat (14,3%)

Eine weitere Unterteilung der Patienten mit ENF hinsichtlich dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung (Tab. 2) zeigt, dass 46,3 % der Patienten eine leichtgradige Einschränkung mit einer Kreatininclearance zwischen 60 und 90 ml/min, 44,3 % eine mässiggradige (Cl_{crea} =30-59 ml/min) und 8 % eine hochgradige (Cl_{crea} =15-29) Einschränkung der Nierenfunktion zeigen. Bei 7 Patienten (1,4%) muss von einer terminalen Nierenfunktionseinschränkung ausgegangen werden. Die Clearanceabnahme korreliert mit einem zunehmendem Alter und einer längeren Diabetesdauer. Mit einer Abnahme der

Clearance kam es zu einer prozentualen Zunahme des UAE-Vorkommens, die Unterschiede zwischen den Gruppen waren aber nicht signifikant.

Von insgesamt 422 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion lagen Angaben zur Albumin- bzw. Eiweißausscheidung im Urin vor (Tab. 3), eine Assoziation zwischen dem Grad der Eiweißausscheidung und dem Vorkommen von UAE konnte statistisch nicht nachgewiesen werden (χ^2 -Test, $p=0,753$)

Tabelle 3: UAE bei der Gruppe der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach Proteinausscheidung stratifiziert

	Patienten n=422	Patienten mit UAE n=54 (12,8%)
Albumin im Urin <20 mg/l	167	22 (13,2%)
Albumin im Urin 20-200 mg/l	152	24 (15,8%)
Albumin im Urin >200 mg/l	9	1 (11,1%)
EW im Urin >0,007g/d oder > 30mg/l	94	7 (7,5%)

Von 248 Patienten mit normaler Nierenfunktion lagen Angaben zur Albumin- bzw. Eiweißausscheidung im Urin. Kein Patient hatte eine Proteinurie. Der Unterschied im UAE-Vorkommen bei Patienten mit und ohne Mikroalbuminurie (Tab. 4) war nicht signifikant (χ^2 -Test, $p=0,303$)

Tabelle 4: UAE bei der Gruppe der Patienten mit normaler Nierenfunktion nach Proteinausscheidung stratifiziert

	Zahl der Patienten n= 248	Patienten mit UAE n=17 (6,9%)
Albumin im Urin <20 mg/l	151	8 (5,3%)
Albumin im Urin 20-200 mg/l	97	9 (9,3%)

4.2. Unerwünschte Arzneimittelereignisse

Von den 784 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten mit Diabetes mellitus erlitten 95 eine oder mehrere schwerwiegende UAE, die in der UAE-Datenbank erfaßt wurden (Tab. 5). Dies entspricht einer Inzidenzrate von 12,1 % in dieser Patientengruppe. 74 Patienten (9,4%) wurden wegen eines UAE mindestens einmal im Untersuchungszeitraum stationär aufgenommen. Im Beobachtungszeitraum erlitten 11 Patienten ein weiteres UAE, 3 Patienten zwei weitere UAE. 6 Patienten wiesen gleichzeitig zwei UAE auf und eine Patientin drei UAE. Insgesamt wurden also 120 UAE beobachtet.

Tabelle 5: UAE - Vorkommen bei Patienten der ENF- und NNF- Gruppe

	Patienten mit ENF N=499	Patienten mit NNF N=285	P - Wert
UAE- Vorkommen	75 Pat (15,0%)	20 Pat (7,0%)	P=0,001 (χ^2-Test)

Das UAE - Vorkommen war bei eingeschränkter Nierenfunktion signifikant höher als bei normaler Nierenfunktion.

4.2.1. Erfasste UAE nach WHO-ART und Schweregrad

Die in den Gruppen aufgetretenen UAE zeigt Tabelle 6.

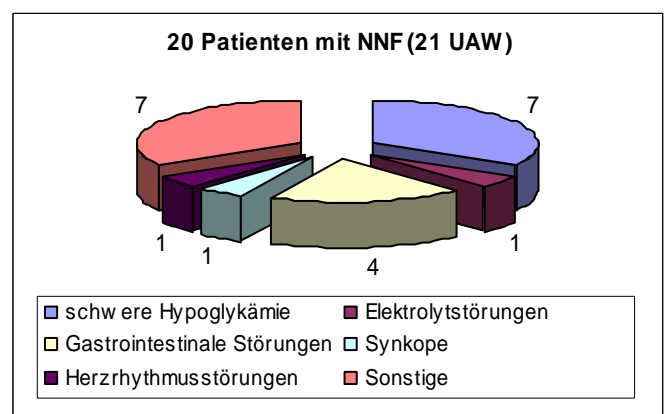
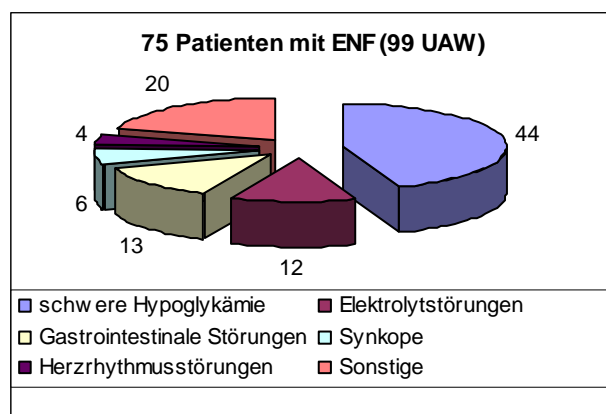
Tabelle 6: Aufgetretene UAE bei Patienten mit ENF und NNF

UAE-Bezeichnung (nach WHO)	75 Patienten mit ENF (99 UAE)	20 Patienten mit NNF (21 UAE)
Schock hypoglykämisch (mit Bewusstseinsverlust)	32	6
Hypoglykämie (ohne Bewußtseinsverlust)	12	1
Elektrolytstörungen	12	1
Gastrointestinale Störungen	13	4
Synkope (nicht näher bezeichnet)	6	1
Herzrhythmusstörungen	4	1
Hämaturie	2	0
Auslösung oder Verschlimmerung eines D.m.	3	3
Thrombopenie	2	0
Epistaxis	1	1
Anaemie	1	0
Nierenversagen	3	0
Flush	1	0
Hepatoose cholestatisch	1	0
Dermatose	1	0
Cholestase	1	0
Allergische Reaktion	1	0
Exanthem	1	0
Überdosierungseffekt	1	0

Exsikose	1	0
Gewichtszunahme	0	1
Quickwert erniedrigt	0	1
Pankreatitis verschlechtert	0	1

Die häufigsten UAE waren hypoglykämische Zustände (42,5%), gefolgt von gastrointestinalen Störungen (14,2%) Elektrolytstörungen (10,8%), Synkopen (5,8%) und Herzrhythmusstörungen (4,2%) (Abbildungen 3 und 4).

95 UAE führten zur stationären Aufnahme, 10 waren kontemporär, 14 traten stationär auf und ein UAE konnte nicht zugeordnet werden.



Abbildungen 3 und 4: Die häufigsten UAE der Patienten mit ENF und NNF

Die Einteilung nach dem Schweregrad der UAE und die Einstufung als lebensbedrohlich zeigen Tabelle 7 und 8. Das Vorkommen von UAE der Levels 4 oder 5 oder als lebensbedrohlich eingestufte UAE in Abhängigkeit von der Nierenfunktion war nicht signifikant unterschiedlich (χ^2 -Test; $p=0,471$, $p=0,686$ bzw. $p=0,631$). Ein zu dauerhaften Schäden führendes UAE (Level 6) oder ein als arzneimittelbedingt eingestufte Exitus (Level 7) kamen nicht vor.

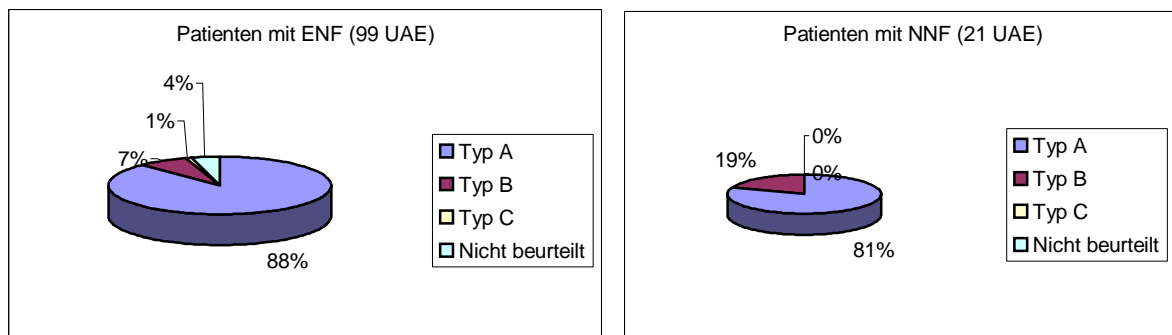
Tabelle 7: Schweregrad der UAE bei Patienten der ENF- und NNF- Gruppe

Schweregrad	Patienten mit ENF (99 UAE)		Patienten mit NNF (21 UAE)	
	n	%	n	%
Level 4	88	88,9	20	95,3
Level 5	9	9,1	1	4,8
Kein Level angegeben	2		0	

Tabelle 8: Lebensbedrohlichkeit der UAE bei Patienten der ENF- und NNF- Gruppe

Schweregrad	Patienten mit ENF (99 UAE)		Patienten mit NNF (21 UAE)	
	n	%	n	%
Als potentiell lebensbedrohlich eingestufte UAE	55	55,6	10	47,6

4.2.2. UAE-Typ



Abbildungen 5 und 6: Die UAE–Typen bei den Patienten mit ENF und NNF nach Rawlins stratifiziert

In beiden Gruppen überwogen die UAE des Typs A, also quantitativ abnorme Reaktionen mit 88,8% bzw. 81,0% deutlich. 7,1 bzw. 19,0 % waren als qualitativ abnorm eingestuft worden (Abbildungen 5 und 6). Das Vorkommen von Typ A- oder B-Reaktionen war nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,292$ bzw. $0,100$; χ^2 -Test).

4.2.3. UAE nach Genese

Tabelle 9: Art des UAE bei Patienten mit ENF und NNF

Art des UAE	Patienten mit ENF (99 UAE)		Patienten mit NNF (21 UAE)	
	n	%	n	%
UAW	55	55,6	17	81,0
UAW und Interaktion	40	40,4	1	4,8
Interaktion	1	1,0	0	0
Fehlgebrauch	1	1,0	1	4,8
Überdosierung	2	2,0	2	9,6

Bei den Patienten mit ENF war mit 40,4% signifikant häufiger als bei den Patienten mit NNF (4,8%) eine UAW mit einer Interaktion kombiniert ($p=0,002$; χ^2 -Test) (Tab. 9). Patienten mit ENF nahmen mit 91,8 % im Vergleich zu den Patienten mit NNF (80%) signifikant häufiger zwei oder mehr Medikamente ein.

4.3. Einflussfaktoren auf das UAE-Vorkommen

4.3.1. Allgemeine Faktoren

Bei dem Vergleich zwischen Diabetikern mit und ohne UAE (Tab.10) zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung, im HbA1c-Wert und in der Kreatininclearance.

Tabelle 10: Allgemeine Faktoren (Alter, Geschlechtsverteilung, Diabetesdauer, HbA1c Wert, BMI)

	Patienten mit UAE (n=95)	Patienten ohne UAE (n=685)	
Alter in Jahren (MW±SA)	68,0±14,3	66,3±14,6	P=0,280 (t-Test)
Frauen, Anzahl (%)	65 (14,6%)	379 (85,4%)	P=0,015 (χ^2 -Test)
Männer, Anzahl (%)	30 (8,8%)	310 (91,2%)	
Diabetesdauer in Jahren (MW±SA)	13,9±9,0	12,2±9,5	P=0,097 (t-Test)
HbA1c-Wert in % (MW±SA)	8,1±2,4	9,0±2,3	P=0,000 (t-Test)
Cl_{crea} in ml/min (MW±SA)	65,5±32,1	83,9±32,1	P=0,000 (t-Test)
BMI in kg/m ² (MW±SA)	27,9±5,4	29,4±8,6	P=0,119 (t-Test)

Das UAE-Vorkommen in den Altersgruppen (Abbildung 7) unterschied sich insgesamt nicht signifikant. ($p=0,475$)

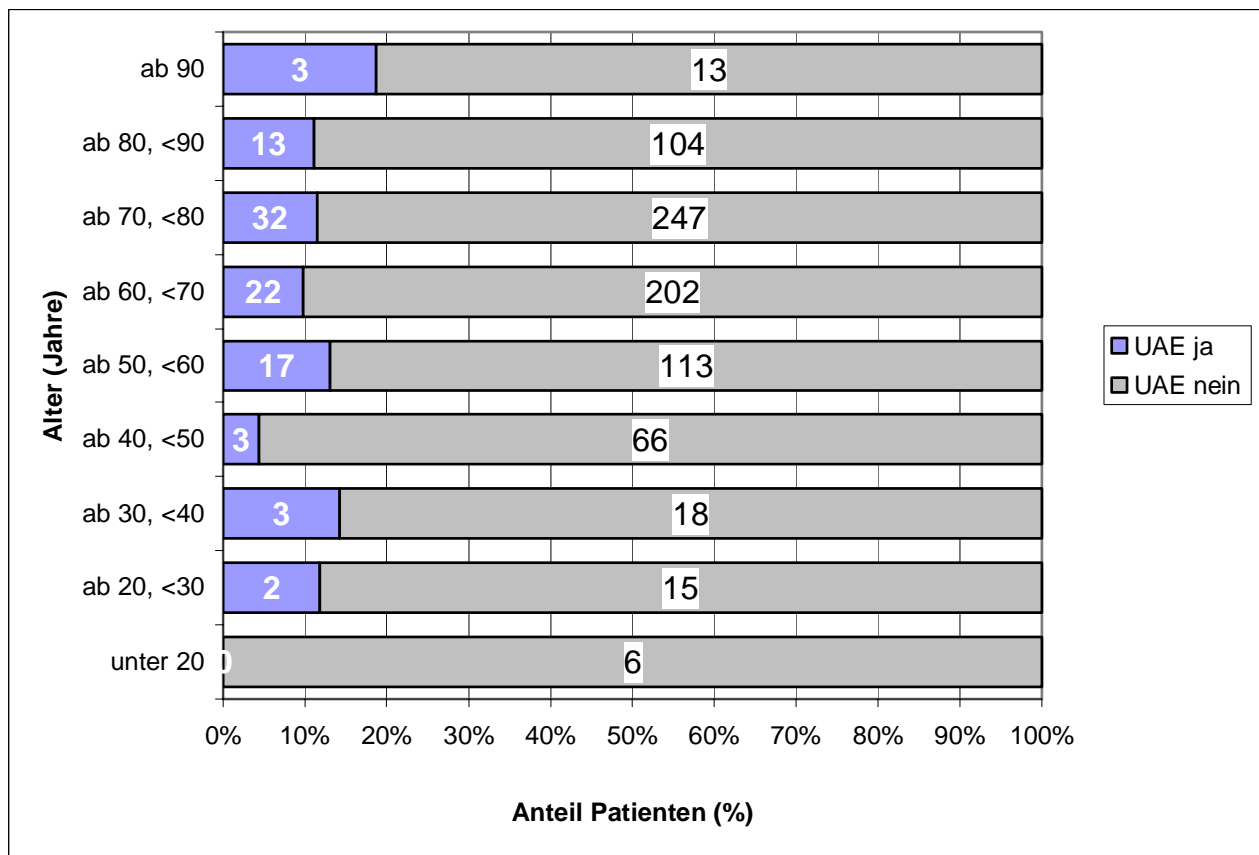


Abbildung 7: UAE-Vorkommen in den Altersgruppen

Bei den weiblichen Diabetikern war die Prävalenz von UAE mit 14,6% signifikant höher als bei den männlichen Patienten mit 8,8%, der Anteil der Frauen an Patienten mit UAE betrug 68,4%, an den Patienten ohne UAE dagegen nur 55,3% ($p=0,015$). In den Untergruppen von Patienten mit NNF und ENF waren die geschlechtsbezogenen Unterschiede in der UAE-Prävalenz nicht mehr signifikant (siehe Tab. 11 und 12). Ein insgesamt niedrigerer HbA1c-Wert bei Patienten mit UAE versus Patienten ohne UAE (s. Tab. 10) fand sich bei Stratifizierung nach der Nierenfunktion nur bei den Patienten mit ENF. Patienten mit UAE hatten in dieser Gruppe eine geringere Kreatininclearance als solche ohne UAE und waren im Mittel 2,5 Jahre älter (siehe Tab. 12).

Tabelle 11: Allgemeine Faktoren (Alter, Geschlechtsverteilung, Diabetesdauer, HbA1c Wert, BMI) bei Patienten mit **NNF** stratifiziert nach dem UAE-Auftreten

	Patienten mit NNF und UAE (n=20)	Patienten mit NNF ohne UAE (n=265)	
Alter in Jahren (MW±SA)	61,6±15,1	64,4±14,2	P=0,389 (t-Test)
Frauen, Anzahl (%)	9 (7,9% der Frauen mit NNF)	105 (92,1% der Frauen mit NNF)	P=0,814 (χ^2 -Test)
Männer, Anzahl (%)	11 (6,4% der Männer mit NNF)	160 (93,6% der Männer mit NNF)	
Diabetesdauer in Jahren (MW±SA)	9,9±8,2	9,3±8,1	P=0,747 (t-Test)
HbA1c-Wert in % (MW±SA)	9,0±2,4 (n=19)	9,2±2,3 (n=264)	P=0,750 (t-Test)
Cl _{crea} in ml/min (MW±SA)	114,3±21,8	125,9±32,1	P=0,114 (t-Test)
BMI in kg/m ² (MW±SA)	31,0±6,7 ²	32,0±12,1	P=0,738 (t-Test)

Tabelle 12: Allgemeine Faktoren (Alter, Geschlechtsverteilung, Diabetesdauer, HbA1c Wert, BMI) bei Patienten mit **ENF** stratifiziert nach dem UAE-Auftreten

	Patienten mit ENF und UAE (n=75)	Patienten mit ENF ohne UAE (n=424)	
Alter in Jahren (MW±SA)	74,6±7,9	72,1±9,9	P=0,038 (t-Test)
Frauen, Anzahl (%)	56 (17,0% der Frauen mit ENF)	274 (83,0% der Frauen mit ENF)	P=0,112 (χ^2 -Test)
Männer, Anzahl (%)	19 (11,2% der Männer mit ENF)	150 (88,8% der Männer mit ENF)	
Diabetesdauer in Jahren (MW±SA)	14,9±8,9	14,0±9,8	P=0,427 (t-Test)
HbA1c-Wert in % (MW±SA)	7,83±2,3 (n=73)	8,9±2,3 (n=412)	P=0,000 (t-Test)
Cl _{crea} in ml/min (MW±SA)	52,5±19,3	57,7±19,0	P=0,031 (t-Test)
BMI in kg/m ² (MW±SA)	27,1±4,8	27,8±4,7	P=0,295 (t-Test)

4.3.2. Multimorbidität

Für die Berechnung von Zahl der Diagnosen und Zahl der bei Aufnahme eingenommenen Medikamente wurde bei den Patienten mit mehreren UAE der letzte Krankenhausaufenthalt wegen eines UAE gewählt. Patienten bei denen UAE auftraten, hatten eine signifikant höhere Zahl von Diagnosen und damit von Begleiterkrankungen (3,7±1,4 vs. 3,3±1,3, p=0,005). Um die Abhängigkeit des UAE-Vorkommens von der Zahl der Diagnosen weiter zu untersuchen, erfolgte eine Einteilung nach der Nierenfunktion (Tab. 13 und 14 und Abbildung 8).

Tabelle 13: Zahl der Diagnosen stratifiziert nach Nierenfunktion und UAE-Vorkommen

Zahl der Diagnosen	Patienten mit NNF (n=285)		Patienten mit ENF (n=499)	
	Mit UAE	Ohne UAE	Mit UAE	Ohne UAE
Median	3	3	4	3
Min	1	1	1	1
Max	4	7	8	8
(MW±SA)	2,70±1,08	2,84±1,20	3,97±1,31	3,59±1,33
Mann Whithney U-test	0,801		0,024	

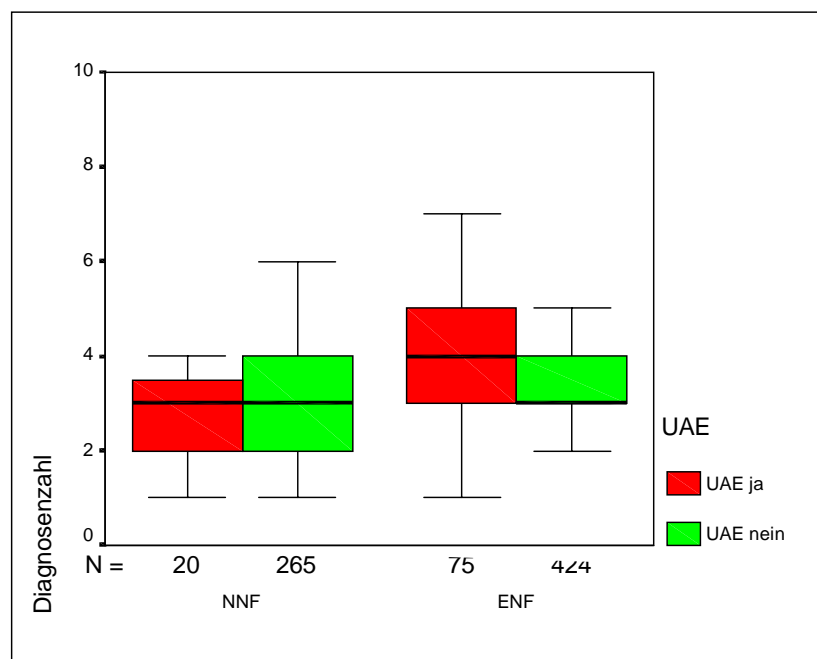


Abbildung 8: Zahl der Diagnosen in den Gruppen in Abhängigkeit vom UAE-Vorkommen

Es zeigte sich für die Patienten mit normaler Nierenfunktion kein signifikanter Unterschied bei der Zahl der Begleiterkrankungen, bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion blieb die Abhängigkeit des UAE-Vorkommens von der Zahl der Begleiterkrankungen bestehen. Die Art der erfassten Begleitdiagnosen zeigt Tab. 14.

Die Zahl der Diagnosen korrelierte negativ mit der Kreatininclearance (Spearman-Rho -0,318; p=0,000). Zwischen der Zahl der Diagnosen und dem Alter bestand keine Korrelation (Spearman-Rho 0,67; p=0,62).

Tabelle 14: Art der Begleitdiagnosen bei Patienten der Gruppe NNF mit und ohne UAE und ENF mit und ohne UAE

	Pat. mit NNF (n=285)		Pat. mit ENF (n=499)	
	Mit UAE (n=20)	Ohne UAE (n=265)	Mit UAE (n=75)	Ohne UAE (n=424)
Hypertonie (n=410)	7 (35%)	97 (36,6%)	51 (68,0%)	255 (60,1%)
KHK (n=260)	3 (15%)	32 (12,1%)	38 (50,7%)	187 (44,1%)
Niereninsuffizienz (n=68)	0	0	10 (13,3%)	58 (13,7%)
Fettstoffwechselstörungen (n=60)	1 (5,0%)	20 (7,5%)	4 (5,3%)	35 (8,2%)
Adipositas (n=59)	3 (15%)	28 (10,6%)	1 (1,3%)	27 (6,4%)
COPD oder Asthma (n=12)	0	5 (1,9%)	2 (2,7%)	5 (1,2%)
Alkoholabusus (n=10)	1 (5,0%)	5 (1,9%)	3 (4,0%)	1 (0,2%)
Leberaffektionen (n=10)	0	3 (1,1%)	2 (2,7%)	5 (1,2%)
Dialysepflichtige NI (n=3)	0	0	1 (1,3%)	2 (0,5%)

4.3.3 Einfluss der Anzahl und Art der eingenommenen Arzneimittel

Patienten bei denen UAE vorkamen, nahmen eine signifikant größere Anzahl an Medikamenten ein ($5,7 \pm 2,1$ vs. $4,6 \pm 2,8$, $p < 0,001$). Um die Abhängigkeit des UAE-Vorkommens von der Zahl der bei Aufnahme genommenen Medikamente weiter zu untersuchen, erfolgte eine Einteilung nach der Nierenfunktion (Tab. 15 und 16 und Abbildung 9).

Tabelle 15: Zahl der bei Aufnahme genommenen Medikamente stratifiziert nach Nierenfunktion und UAE-Vorkommen

	Pat. mit NNF (n=285)		Pat. mit ENF (n=499)	
Anzahl Medikamente	Mit UAE (n=20)	Ohne UAE (n=265)	Mit UAE (n=75)	Ohne UAE (n=424)
Median	4	3	6	5
Min	1	0	3	0
Max	7	13	12	13
Mittelwert \pm Stabw	$4,00 \pm 1,89$	$3,59 \pm 2,62$	$6,21 \pm 1,99$	$5,24 \pm 2,66$
Mann Whithney U-test	P=0,279		P=0,004	

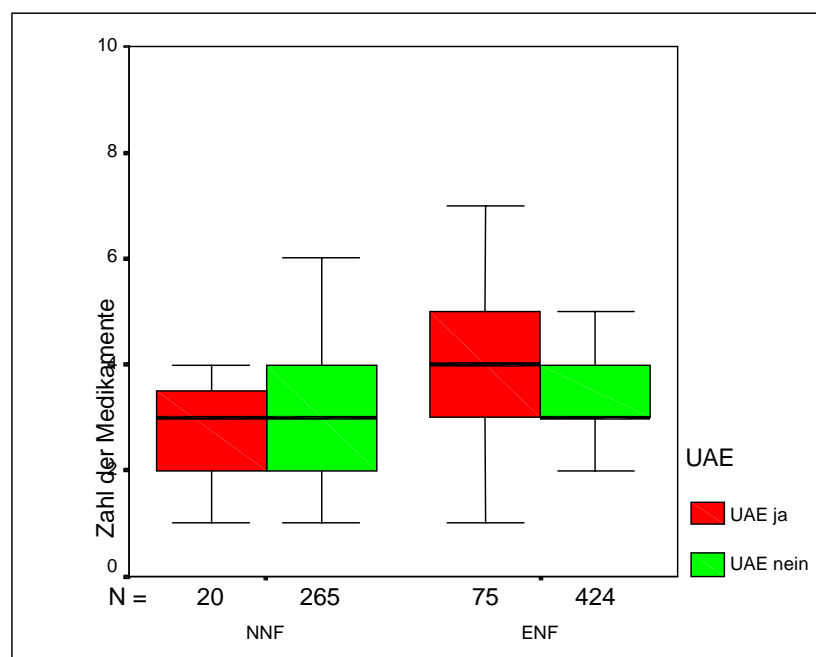


Abbildung 9: Zahl der bei Aufnahme eingenommenen Medikamente in den Gruppen in Abhängigkeit vom UAE-Vorkommen

Für die Patienten mit normaler Nierenfunktion zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Zahl der Medikamente, bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion blieb die Abhängigkeit bestehen.

Die Zahl der eingenommenen Medikamente korrelierte mit dem Alter (Spearman-Rho 0,71; $p=0,045$), mit der Anzahl der Begleitdiagnosen (Spearman-Rho 0,391; $p=0,000$) und negativ mit der Kreatininclearance (Spearman-Rho -0,352; $p=0,000$)

Tabelle 16: Zahl der bei Aufnahme eingenommenen Medikamente stratifiziert nach Nierenfunktion und UAE-Vorkommen bei alleiniger Berücksichtigung der Patienten die Medikamente eingenommen haben.

Anzahl Medikamente	Pat. mit NNF und Medikamenteneinnahme (n=252)		Pat. mit ENF und Medikamenteneinnahme (n=477)	
	Mit UAE	Ohne UAE	Mit UAE	Ohne UAE
Median	4	4	6	6
Min	1	1	3	1
Max	7	13	12	13
Mittelwert \pm Stabw	4,00 \pm 1,89	4,10 \pm 2,40	6,21 \pm 1,99	5,52 \pm 2,42
Mann Whithney U-test	0,868		0,021	

Bei einem Ausschluss der Patienten ohne Medikamenteneinnahme bei Aufnahme gab es keine signifikanten Änderungen der Ergebnisse.

Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion waren im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion signifikant häufiger Anwender von Medikamenten folgender ATC-Hauptklassen

B – Bluttherapeutika (41,1% vs. 21,4%; $p < 0,01$; χ^2 -Test); hauptsächlich ASS und Falthrom

C – Herz-Gefäßsystem (87,2% vs. 60%; $p < 0,01$; χ^2 -Test);

H – Hormone (14,4% vs. 7,7%; $p = 0,005$; χ^2 -Test); hauptsächlich Schilddrüsenhormone und Corticosteroide

M – Muskel – Skelettsystem (17,2% vs. 8,1%; $p < 0,01$; χ^2 -Test); hauptsächlich Allopurinol und peripher wirkende Schmerzmittel

Bei der Einnahme von Antidiabetika, ZNS-wirksamen Medikamenten und Atemwegstherapeutika zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne UAE gab es hinsichtlich der Prävalenz von Anwendern der ATC-Hauptklassen in den nach der Nierenfunktion definierten Hauptgruppen nicht (Tab. 17). Unter den Patienten mit UAE bei ENF waren im Vergleich zu den Patienten dieser Gruppe ohne UAE jedoch mehr Anwender von Antidiabetika (therapeutische Hauptgruppe A10).

Tabelle 17: Die bei Aufnahme eingenommenen Medikamente nach ATC Code stratifiziert

ATC Code/Wirkstoffgruppe (Hauptklassen, Antidiabetika sind gesondert ausgewiesen)	Pat. mit NNF n=285		Pat. mit ENF n=499	
	Mit UAE (n=20)	Ohne UAE (n=265)	Mit UAE (n=75)	Ohne UAE (n=424)
A ohne A10 GIT-Therapeutika	0	3 (1,1%)	3 (4%)	8 (1,9%)
A10 Antidiabetika	16 (80,0%)	200 (75,5%)	68 (90,0%)	325 (76,6%)
B Blut-Therapeutika	5 (25,0%)	56 (21,1%)	36 (48,0%)	169 (39,9%)
C Herz-Gefäß-System	12 (60,0%)	159 (60,0%)	70 (93,3%)	365 (86,1%)
D Dermatika	0	0	0	0
G Gynäko-Urologika	0	9 (3,4%)	5 (6,7%)	22 (5,2%)
H Hormone excl. Sexualhormone	3 (15,0%)	19 (7,2%)	9 (12,0%)	63 (14,9%)
J Antibiotika	1 (5,0%)	0	5 (6,7%)	4 (0,9%)
L Immunologika	1 (5,0%)	1 (0,4%)	2 (2,7%)	6 (1,4%)
M Muskel-Skelett-System	3 (15,0%)	20 (7,6%)	17 (22,7%)	69 (16,3%)
N ZNS	4 (20,0%)	42 (15,9%)	21 (28,0%)	86 (20,3%)
P Anti-parasitäre Medikation	0	0	0	0
R Atemwege	2 (10,0%)	17 (6,4%)	4 (5,3%)	35 (8,3%)
S Ophthalmologika	0	3 (1,1%)	2 (2,7%)	20 (4,7%)
V Verschiedenes	0	0	0	0

Tabelle 18 zeigt die häufigsten Medikamente, die im Zusammenhang mit dem UAE als verdächtig eingestuft wurden.

Tabelle 18: Die häufigsten nach dem Bégaud-Algorithmus als UAE-auslösend verdächtigten Medikamente (Die Prozentangaben bezeichnen jeweils die Häufigkeit des UAE-Auftretens in Relation zur Gesamtzahl der Anwender in der jeweiligen Gruppe)

Arzneimittel mit ATC-Code (Level 2-5)	Patienten mit ENF			Patienten mit NNF		
	Pat. mit Einnahme	UAE n	UAE %	Pat. mit Einnahme	UAE n	UAE %
Insulin (A10A)	281	32	11,4	148	7	4,7
ACE-Hemmer + AT-II-Antagonisten (C09)	200	15	7,5	102	1	1,0
Sulfonylharnstoffderivate (A10BB)	123	14	11,4	65	0	0,0
Betablocker (C07)	172	12	7,0	65	0	0,0
ASS (B01AC06 oder N02BA01)	165	9	5,5	48	1	2,1
Falithrom (B01AA04)	39	6	15,4	20	2	10,0
Glykoside (C01A)	183	4	2,2	39	1	2,6
Schleifendiuretika (C03C)	130	4	3,1	28	0	0,0
Kaliumsparende Diuretika allein oder Kombinationen (C03D und C03E)	67	4	6,0	10	1	10,0
Corticosteroide (H02)	8	4	50,0	2	2	100,0
NSAR (M01A)	26	4	15,4	13	0	0,0
Nitrate (C01DA)	148	3	2,0	18	0	0,0
Kalziumkanalblocker (C08)	128	3	2,3	45	0	0,0

Eine signifikante Risikoerhöhung für UAE bei ENF zeigte sich für folgende Medikamente:

Insulin (odds ratio 2,589; CI 1,114-6,017; $p=0,033$, χ^2 -Test)

ACE-Hemmer (odds ratio 8,189; CI 1,066-62,899; $p=0,026$, χ^2 -Test)

Sulfonylharnstoffe ($p=0,006$, χ^2 -Test)

Betablocker ($p=0,040$, χ^2 -Test)

4.4. Die Dauer des stationären Aufenthaltes (VWD) in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und dem UAE als Aufnahmegrund

Bei Patienten mit mehreren UAE-bedingten Krankenhausaufenthalten im Untersuchungszeitraum ging der letzte UAE-Aufenthalt in die Auswertung ein.

Der Unterschied in der Verweildauer zwischen UAE-bedingter Krankenhausaufnahme und nicht UAE-bedingter Krankenhausaufnahme (Tab. 19) war nicht signifikant ($p=0,392$, t-Test).

Tabelle 19: Die stationäre Verweildauer bei UAE-bedingter Krankenhausaufnahme und nicht UAE bedingter Krankenhausaufnahme

VWD in Tagen	VWD UAE-bedingter Krankenhausaufnahmen (n=74)	VWD nicht UAE-bedingter Krankenhausaufnahmen (n=705)
Mittelwert	14,32±10,75	15,16±7,65
Median	12,5	14

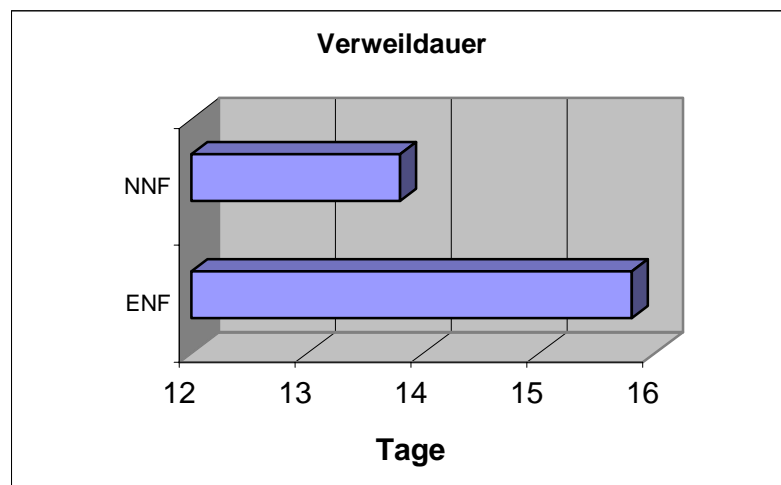


Abbildung 10: Verweildauer statistisch nach Nierenfunktion

Wie Abbildung 10 veranschaulicht, war die VWD bei den Patienten mit ENF mit $15,8 \pm 8,7$ Tagen durchschnittlicher Verweildauer signifikant höher als bei den Patienten mit NNF ($13,8 \pm 6,5$ vs. $15,8 \pm 8,7$ Tage; $p=0,005$; t-Test).

Die VWD korreliert mit der Anzahl der Begleitdiagnosen (Spearman-Rho 0,155; $p=0,01$), der Anzahl der bei Aufnahme genommenen Medikamente (Spearman-Rho 0,101; $p=0,01$) und negativ mit der Kreatininclearance (Spearman-Rho -0,132; $p=0,01$). Zwischen dem Alter und der VWD fand sich keine signifikante Korrelation.

4.5. Hypoglykämien

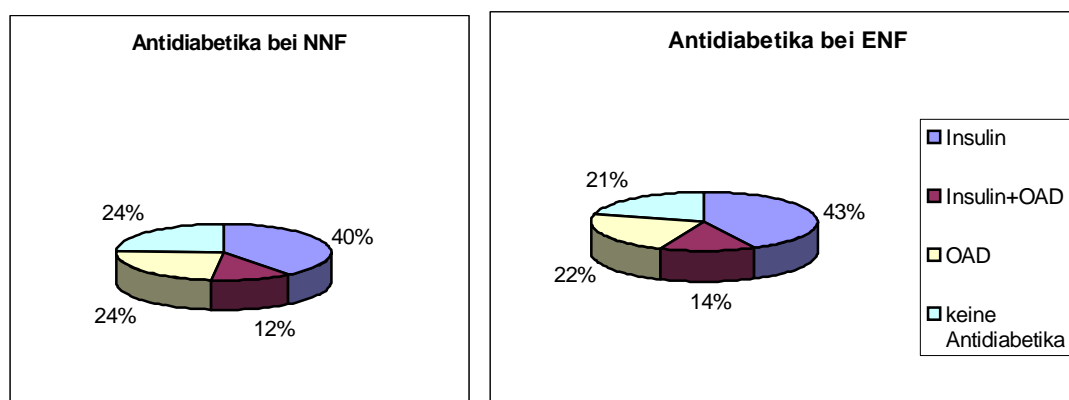
Im Untersuchungszeitraum erlitten 38 Patienten eine Hypoglykämie, 5 Patienten zwei und eine Patientin sogar drei Hypoglykämien. Von den 285 Patienten mit NNF hatten 7 (2,5%) mindestens einen hypoglykämischen Zustand, von den 499 Patienten mit ENF 37 (7,4%) Patienten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ($p=0,006$; χ^2 -Test).

4.5.1. Art der Diabetestherapie

Tabelle 20 und die Abbildungen 11 und 12 veranschaulichen, dass sich die Prävalenz der verschiedenen Diabetestherapien zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied.

Tabelle 20: Medikamentöse Behandlung der Diabetespatienten mit NNF und ENF

	Pat. mit NNF (n=285)	Pat. mit ENF (n=499)	χ^2 -Test
Insulin	113 (39,6%)	213 (42,7%)	p=0,409
Insulin+OAD	35 (12,3%)	68 (13,6%)	p=0,661
OAD	68 (24,2%)	112 (22,4%)	p=0,660



Abbildungen 11 und 12: Medikamentöse Behandlung der Diabetespatienten mit NNF und ENF

Die Inzidenzberechnung schwerwiegender Hypoglykämien (d.h. per definitionem Level 4 oder höher nach Hartwig) ergibt eine durchschnittlich jährliche Inzidenz im Patientenkollektiv von 2,6%, bei den mit Insulin oder einer Kombination von Insulin und OAD behandelten Patienten von 3,7% und bei den nur mit OAD behandelten Patienten von 0,9%.

4.5.2. Hypoglykämieauslösende Medikation

4.5.2.1. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Tabelle 21: Anteil an Hypoglykämien in Abhängigkeit von der Diabetestherapie bei ENF sowie bei Hypoglykämien gegebenenfalls interagierender Arzneimittel

Arzneimittel/ATC-Code	Hypo (n)	Hypo (% der Anwender)	Keine Hypo (n)	Gesamt (n)
Insulin (A10A)	21	9,9	192	213
OAD (A10B)	4	3,6	108	112
Kombination (A10A+A10B)	12	17,7	56	68
ACE-Hemmer interagierend verdächtig	9			202
Betablocker interagierend verdächtig	9			143

Die hypoglykämieauslösende Medikation in der ENF-Gruppe zeigen Tabelle 21 und Abbildung 13. Patienten mit Insulin und Kombinationen mit Insulin hatten ein signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko gegenüber Patienten, die nur OAD einnahmen (Insulin/OAD odds ratio 3,0; CI 1,0-8,8; $p=0,043$; Kombination/OAD odds ratio 5,8; CI 1,8-18,8; $p=0,002$). Bei kombinierter Therapie fand sich gegenüber der alleinigen Insulintherapie lediglich eine Tendenz der Risikozunahme, aber keine Signifikanz (odds ratio 2,0; CI 0,9-4,2; $p=0,088$).

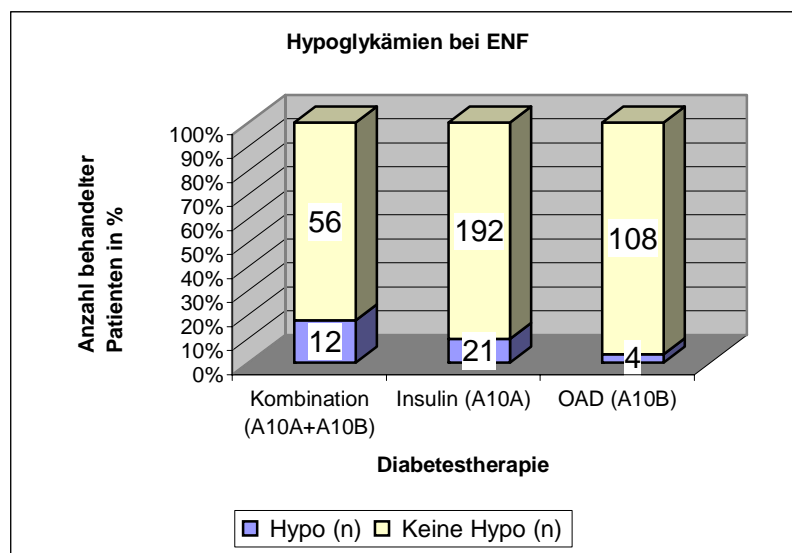


Abbildung 13: Hypoglykämien in Abhängigkeit von der Diabetestherapie bei Patienten mit ENF (Ziffern in den Säulen bezeichnen die absolute Anzahl der Patienten der jeweiligen Patientengruppe)

202 Patienten nahmen zusätzlich zu den Antidiabetika ACE-Hemmer, davon hatten 24 (11,9%) eine Hypoglykämie, bei 9 Hypoglykämien wurde ein ACE-Hemmer als interagierend verdächtigt. Das Risiko für eine Hypoglykämie (ab Schweregrad 4 nach Hartwig) unter Antidiabetika und ACE-Hemmern war nicht signifikant erhöht. (odds ratio 1,9; CI 0,9-3,7; p=0,085).

143 Patienten nahmen zusätzlich Betablocker ein, davon hatten 13 (9,1%) eine Hypoglykämie, bei 9 Hypoglykämien wurden diese als interagierend verdächtigt. Das Risiko für eine Hypoglykämie (ab Schweregrad 4 nach Hartwig) bei Einnahme von Antidiabetika und Betablocker war nicht erhöht. (odds ratio 0,9; CI 0,5-1,9; p=0,868).

4.5.2.2. Patienten mit normaler Nierenfunktion

Tabelle 22: Anteil an Hypoglykämien in Abhängigkeit von der Diabetestherapie bei NNF Patienten

Arzneimittel/ATC-Code	Hypo (n)	Hypo (%)	Keine Hypo (n)	Gesamt (n)
Insulin (A10A)	6	5,3	107	113
OAD (A10B)	0	0	68	68
Kombination (A10A+A10B)	1	2,9	34	35
ACE-Hemmer interagierend	1			
Betablocker interagierend	0			

Die Tendenz eines erhöhten Hypoglykämievorkommens unter Insulin oder Kombinationen mit Insulin lässt sich auch bei den Patienten mit NNF erkennen, das Risiko war aber nicht signifikant erhöht (Tab. 24).

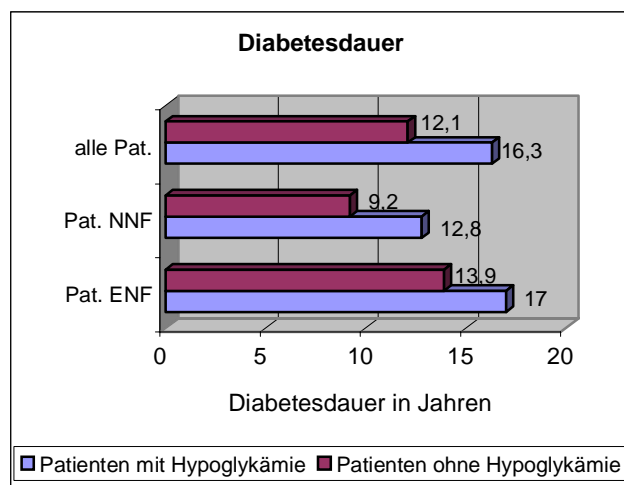
91 Patienten nahmen zusätzlich zu den Antidiabetika ACE-Hemmer ein, davon hatten 3 (3,3%) eine Hypoglykämie, bei einer Hypoglykämie wurde ein ACE-Hemmer als interagierend verdächtigt. 53 Patienten nahmen zusätzlich Betablocker, davon hatte ein Patient eine Hypoglykämie, der Betablocker war in diesem Fall nicht als interagierend verdächtig. Es fand sich keine signifikante Risikozunahme bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmer oder Betablockern.

4.5.3. Assoziation des Auftretens von Hypoglykämien mit dem Alter und der Diabetesdauer

Das Hypoglykämievorkommen in Abhängigkeit von Diabetesdauer und Alter zeigen Tabelle 23 und Abbildung 14.

Tabelle 23: Diabetesdauer und Alter bei Patienten mit und ohne Hypoglykämie

	Patienten mit Hypoglykämie (n=44)	Patienten ohne Hypoglykämie (n=740)	p-Wert (t-Test)
Alter (alle Pat.)	72,1±15,6 Jahre	65,5±14,1 Jahre	P=0,003
Alter (Pat. mit NNF)	53,9±29,0 Jahre	54,3±13,2 Jahre	P=0,934
Alter (Pat. mit ENF)	75,5± 8,5 Jahre	72,2± 9,7 Jahre	P=0,044
Diabetesdauer (alle Pat.)	16,3± 8,2 Jahre	12,1± 9,5 Jahre	P=0,004
Diabetesdauer(Pat. mit NNF)	12,8± 7,2 Jahre	9,2± 8,1 Jahre	P=0,252
Diabetesdauer(Pat. mit ENF)	17,0± 8,2 Jahre	13,9± 9,8 Jahre	P=0,061

**Abbildung 14:** Diabetesdauer bei NNF, ENF und allen Patienten in Jahren

4.5.4. Assoziation von HbA1c-Wert und Auftreten einer Hypoglykämie

Sowohl bei eingeschränkter als auch bei normaler Nierenfunktion als auch insgesamt war das Auftreten einer Hyperglykämie mit einem signifikant niedrigerem HbA1c-Wert assoziiert als ihn Patienten ohne Hypoglykämie aufwiesen. (Tabelle 24 und Abbildung 15)

Tabelle 24: HbA1c-Wert bei NNF, ENF und allen Patienten
(HbA1c-Werte nicht von allen Pat. verfügbar)

HbA1c Wert	Patienten mit Hypoglykämie (n=44)	Patienten ohne Hypoglykämie (n=740)	P – Wert (t-Test)
alle Patienten	7,3%±1,9 % (N=43)	9,0%±2,3 % (N=728)	P<0,001
Pat. mit NNF	7,5%±1,1 % (n=7)	9,2%±2,8 % (n=276)	P=0,040
Pat. mit ENF	7,3%±2,0 % (n=36)	8,8%±2,3 % (n=452)	P<0,000

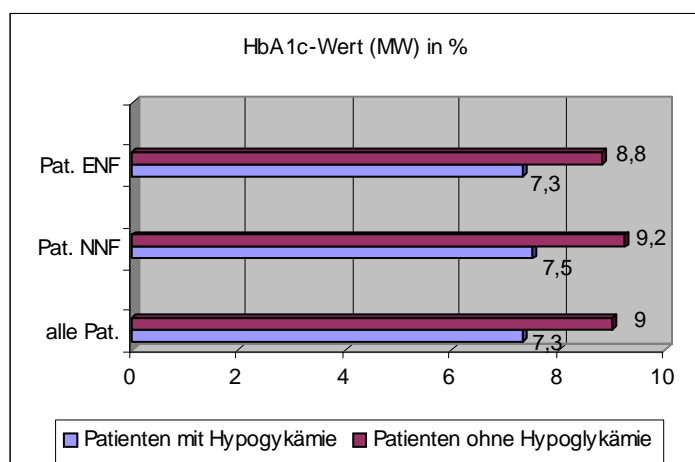


Abbildung 15: HbA1c-Werte bei Patienten mit und ohne Hypoglykämieauftreten

4.5.5. Konsequenz aus dem UAE Hypoglykämie

Während des stationären Aufenthaltes kam es bei einem Großteil der Patienten zu einer Veränderung der Diabetestherapie. Bei 16 (61,5%) der 26 mit Insulin behandelten Diabetiker erfolgte eine Dosisreduktion, bei 8 Patienten wurde die Insulindosis beibehalten oder erhöht, ein Patient wurde von einem kurzwirksamen Insulin auf ein Mischinsulin umgestellt, bei einem Patienten wurde zusätzlich zum Insulin Repaglinid angesetzt.

Bei den vier ausschließlich mit OAD behandelten Diabetikern erfolgte bei 2 Patienten keine Änderung der Medikation, zwei Patienten wurden auf Insulin eingestellt.

Bei den 13 mit Kombinationen von Insulin und OAD behandelten Diabetikern wurden bei 7 Patienten das Insulin reduziert und die OAD abgesetzt, bei zwei Patienten wurden die OAD abgesetzt und die Insulindosis beibehalten oder erhöht, bei einem Patienten wurde das OAD beibehalten und das Insulin abgesetzt, bei einem Patienten wurde die Insulindosis reduziert, bei einem Patienten konnte sowohl auf Insulin wie auch auf das OAD verzichtet werden, bei einem Patienten erfolgte keine Änderung der Einstellung.

4.6. Elektrolytstörungen

Im Untersuchungszeitraum erlitten 12 Patienten eine Elektrolytstörung, davon traten 11 bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen auf. Die Tendenz zeigt ein erhöhtes Risiko bei ENF, der Unterschied war nicht signifikant, (odds ratio 6,402; CI 0,822-49,8; $p=0,065$)

Es traten 7 Hypokaliämien und 5 Hyperkaliämien auf. 6 Elektrolytstörungen führten zur Krankenhausaufnahme, 4 traten kontemporär bei Aufnahme auf, 2 traten stationär auf und führten zu einer Aufenthaltsverlängerung.

4.6.1. Hypokaliämie

Von 229 Patienten mit ENF, die Diuretika (ATC-Code C03) einnahmen, erlitten 6 Patienten (2,7%) eine Hypokaliämie. Von 83 Patienten mit NNF, die Diuretika einnahmen, erlitt ein Patient eine Hypokaliämie. Die verursachenden Medikamente zeigt Tabelle 25.

Tabelle 25: Im Zusammenhang mit einer Hypokaliämie verdächtige Medikamente bei ENF und NNF Patienten

	6 Patienten mit ENF und Hypokaliämie	1 Patient mit NNF und Hypokaliämie
Furosemid (C03CA01)	2	0
Xipamid (C03BA10)	1	0
Xipamid + Furosemid (C03CA01+C03BA10)	1	0
Spironolacton/Furosemid (C03ED01)	1	0
Hydrochlorthiazid/Quinalapril (C09BA06)	1	0
Hydrochlorthiazid/Triamteren (C03EA21)	0	1

4.6.2. Hyperkaliämie

Von 234 Patienten mit ENF, die ACE-Hemmer oder AT-II-Rezeptorantagonisten (ATC-Code C09) einnahmen, hatten 2,1 % eine schwerwiegende Hyperkaliämie, von 102 Patienten mit NNF, die ACE-Hemmer bzw. AT-II-Antagonisten einnahmen, hatte kein Patient eine schwerwiegende Hyperkaliämie. Die verursachenden Medikamente zeigt Tabelle 26.

Tabelle 26: Im Zusammenhang mit einer Hyperkaliämie verdächtige Medikamente bei ENF-Patienten

Angewendete Medikamente mit kaliumsparender (Teil-)Wirkung	5 Patienten mit ENF und Hyperkaliämie
Ramipiril (C09AA05)	1
Lisinopril (C09AA03)	1
Spironolacton + Lisinopril (C03DA01+C09AA03)	1
Spironolacton/Furosemid+Losartan (C03ED01+C09CA01)	1
Spironolacton+ Spironolacton/Furosemid+Captopril (C03DA01+C03ED01+C09AA01)	1

Obwohl nur 36 Patienten mit ENF die Kombinationen von Medikamenten mit kaliumsparenden Prinzipien (kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten) einnahmen, hatten 3 Patienten (8,3%) darunter eine Hyperkaliämie. Von 252 Patienten, bei denen nur ein Medikament mit einem kaliumsparenden Prinzip angewendet wurde, hatten nur 2 Patienten (0,8%) eine Hyperkaliämie. Das Risiko einer Hyperkaliämie bei

Einnahme von zwei kaliumsparenden Prinzipien war 11mal höher (odds ratio 11,364; CI 1,831-70,532; $p=0,015$).

4.7. Gastrointestinale UAE

Im Untersuchungszeitraum erlitten 15 Patienten eines oder mehrere gastrointestinale UAE, davon traten 11 bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen auf. Das Risiko einer gastrointestinalen UAE bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung war nicht signifikant erhöht (odds ratio 1,60; CI 0,51-5,07; $p=0,59$).

5. Diskussion

5.1. Prävalenz von Störungen der Nierenfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus

Bei 63,7 % der in die Untersuchung eingeschlossenen 784 Diabetiker fand sich eine der Definition in den Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft (Deutsche Diabetes Gesellschaft 2002) entsprechende eingeschränkte Nierenfunktion mit einer berechneten Kreatininclearance geringer als 90ml/min. Eine Clearance <60 ml/min hatten 34,2% und 6% eine Clearance <30ml/min 6% der Diabetiker. Ein amerikanisches Bevölkerungsscreening bei 14622 Erwachsenen identifizierte anhand eines Fragebogens 1192 Diabetiker und fand bei jedem 6. Diabetiker (16,7%) eine nach dem Serumkreatininwert geschätzte Clearance von <60 ml/min und bei jedem 31. Diabetiker (3,2%) eine Clearance <30 ml/min (Garg et al. 2002).

Bei 52% der Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung zeigte sich eine Mikroalbumin- bzw. Proteinurie, so dass bei ihnen eine Nierenfunktionseinschränkung infolge einer diabetischen Nephropathie vermutet werden kann. Von den Patienten mit noch normaler Nierenfunktion zeigten 34% eine Mikroalbuminurie.

Die diabetische Nephropathie ist eine der wichtigsten Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. Die Zahl dialysepflichtiger Diabetiker in Deutschland hat in den letzten Jahren rasch zugenommen. Eine Studie der Universitätsklinik Heidelberg zeigte eine Steigerung des Anteils an Diabetikern an den erstmals zur Dialyse zugewiesenen Patienten von 36% im Jahr 1990 auf 59% im Jahr 1995 (Ritz et al. 1997). Erstes Zeichen einer diabetischen Nephropathie ist die Mikroalbuminurie, in den Leitlinien definiert als Albuminausscheidung im Urin von 20-200 mg/l gemessen in zwei Proben in zwei- bis vierwöchigem Abstand (Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2002). Eine deutsche Studie mit 569 Diabetikern im ambulanten Bereich zeigte eine Prävalenz der Mikroalbuminurie bei 19,6% der Typ 1 – Diabetiker und bei 17,2 % der Typ 2 - Diabetiker (Piehlmeier et al. 1999).

Für die 31,5 % der Patienten unserer Untersuchung, die bei eingeschränkter Nierenfunktion keine Mikroalbuminurie zeigten, müssen andere Ursachen diskutiert werden. In der Studie von Garg et al. (Garg et al. 2002) fanden sich 20% Diabetiker mit einer Clearance unter 30 ml/min, die keine Albuminurie zeigten. Niereninsuffizienz als Folge einer Nephrosklerose ist eine mögliche Ursache, aber auch die allgemeine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate mit dem Alter (Jehle und Krapf 2000).

Das signifikant höhere Alter und die längere Diabetesdauer der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion war ein erwartetes Ergebnis. Die Entwicklung der Nephropathie hin zur späten Phase, der klinischen Nephropathie mit persistierender Proteinurie und GFR-Abfall verläuft über mehrere Jahre. Die amerikanische Diabetesgesellschaft gibt in ihren Empfehlungen folgende Zahlen an: Ohne spezifische Intervention entwickeln 80% der Typ-1-Diabetiker mit einer persistierenden Mikroalbuminurie in einem Zeitraum von 10-15 Jahren eine klinische Albuminurie und dann beginnt der Abfall der GFR mit einer individuellen Rate von 2-20 ml/min/Jahr (American Diabetes Association 2002). Typ-2-Diabetiker haben oft schon bei der Diagnosestellung des Diabetes mellitus eine Mikroalbuminurie, eine Studie in 22 allgemeinmedizinischen Praxen in Deutschland fand bei Patienten mit einem innerhalb der letzten 17 Wochen neu diagnostizierten Typ-2-Diabetes bei 19 % eine Mikroalbuminurie (30-200mg/l), bei 5,2% eine Makroalbuminurie (>200mg/l) (Standl and Stiegler 1993). Im Rahmen einer internationalen WHO-Studie fanden sich im teilnehmenden deutschen Zentrum von 214 Diabetikern bei 14,5% eine Mikroalbuminurie, bestimmt als Urinalbumin/Kreatinin-Ratio von 30-299mg/g und bei 7,9% eine Makroalbuminurie mit einer Ratio ≥ 300 mg/g (Bennett et al. 2001). Ohne Intervention entwickeln 20-40% der Typ-2-Diabetiker mit Mikroalbuminurie eine klinische Nephropathie, der Abfall der GFR ist sehr variabel, aber bewegt sich wahrscheinlich im gleichen Bereich wie bei den Typ-1-Diabetikern (American Diabetes Association 2002). Im Rahmen einer internationalen WHO Studie entwickelten in einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 8,4 Jahren in Europa 6,1% der Typ-1-Diabetiker und 2,9 % der Typ-2-Diabetiker eine Niereninsuffizienz (Colhoun et al. 2001).

Das in der vorliegenden Untersuchung signifikant häufigere Vorkommen einer Nierenfunktionseinschränkung bei Frauen ist ungewöhnlich. In der Literatur finden sich eher Hinweise auf eine höhere Prävalenz von Albuminurie und Nierenfunktionseinschränkung bei männlichen Diabetikern. Eine israelische Studie an 574 Typ-2-Diabetikern zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen männlichem Geschlecht und Nephropathieentstehung (Ravid et al. 1998). Die Niereninsuffizienzrate in der schon beschriebenen WHO-Studie war bei Männern höher, allerdings war der Unterschied nicht signifikant (Colhoun et al. 2001). In einer longitudinalen Studie von Einflussfaktoren auf das Entstehen und Fortschreiten der diabetischen Nephropathie bei 385 Typ-2-Diabetikern stellte sich das Geschlecht nicht als unabhängiger Einflussfaktor dar (Torffvit and Agardh 2001).

5.2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

5.2.1. Inzidenz

Wir fanden mit 12,1 % UAE-Vorkommen und 9,4 % UAE-bedingten stationären Aufnahmen eine hohe Inzidenzrate von schweren unerwünschten Arzneimittelereignissen im untersuchten Patientenkollektiv. Das erklärt sich zum einen sicher aus dem Studiendesign, das Patienten nicht stichpunktartig an einem definierten Zeitpunkt auf das Vorliegen von UAE untersuchte, sondern über einen längeren Zeitraum, und aus dem erhöhten Vorkommen von mit dem UAE-Auftreten im Zusammenhang stehenden Risikofaktoren in der von uns untersuchten Patientengruppe. Eine deutsche Metaanalyse fand 4,2%-6,0% durch UAW bedingte Krankenhausaufnahmen (Mühlberger et al. 1997), in Amerika und Australien zeigten Metaanalysen eine Inzidenz von 3,1%-6,2% bzw. 2,4%-3,6% (Lazarou et al. 1998; Roughead et al. 1998). Studien zu Risikokollektiven gibt es nur wenige, darunter überwiegend Studien zum Vorkommen von UAW bei älteren Patienten. Eine niederländische Studie in drei allgemeinärztlichen Praxen zeigte eine ambulante UAW-Inzidenz unabhängig vom Schweregrad bei 5,7% der Patienten, die älter als 65 Jahre waren (Veehof et al. 1999), bei hospitalisierten Patienten fand sich bei den Patienten älter als 65 eine Inzidenz von 5,29% im Vergleich zu 2,80 % bei Patienten jünger als 65 Jahre (Thomas and Brennan 2000).

5.2.2 UAE- Merkmale

Die Beurteilung des Schweregrades des UAE erfolgte nach der Einteilung von Hartwig et al. (Hartwig 1992). In unserer Untersuchung wurden UAE ab Level 4 erfasst, die also entweder zur Krankenhausaufnahme führten oder den stationären Aufenthalt um mindestens einen Tag verlängerten. Bei den Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (ENF) wurden 88,9 %, bei den Patienten mit einer normalen Nierenfunktion (NNF) 95,3% Level 4 zugeordnet. UAE des Levels 5, die eine Intensivtherapie erforderten, hatten einen Anteil von 9,1 bzw. 4,8%. Der Unterschied war nicht signifikant, auch das Vorkommen als per se lebensbedrohlich eingestuftes UAE war nicht unterschiedlich und ist vergleichbar mit dem Anteil, den andere Untersuchungen im Rahmen des UAE-Erfassungsprojektes zeigten (Teweleit et al. 2001). Bedingt durch die Beschränkung auf UAE bei Diabetikern standen in unserem Patientenkollektiv die hypoglykämischen Schocks mit Bewusstseinsverlust und die Hypoglykämien ohne Bewusstseinsverlust mit einem Anteil von insgesamt 42,5% an allen

erfassten UAE deutlich im Vordergrund, gefolgt von gastrointestinalen Störungen (14,2%) und Elektrolytstörungen mit 10,8%. Nicht auf spezielle Gruppen ausgerichtete Studien UAW-bedingter Krankenhausaufnahmen zeigten in einem Berliner Krankenhaus einen Hypoglykämieanteil von 10,2% (Levy et al. 1980) und im am Projekt teilnehmendem Rostocker Zentrum von 6% (Haase et al. 2002). Der Anteil gastrointestinaler UAE war relativ klein, verglichen zu 47% in Rostock und 25,2% in Berlin. Der relativ hohe Anteil an Elektrolytstörungen lässt sich aus der häufigen Einnahme von Diuretika und anderen zur Hypertoniebehandlung eingesetzten Medikamenten, die einen Einfluss auf den Elektrolythaushalt haben, erklären. Eine genauere Aufschlüsselung und Betrachtung der Hypoglykämien und Elektrolytstörungen folgt in den Kapiteln 4.5 und 4.6.

Wir fanden einen hohen Anteil an Typ A- Reaktionen, bei den Patienten mit ENF mit 87,8% noch höher, allerdings nicht statistisch signifikant, als bei den Patienten mit NNF (81,0%). Ein Großteil der beobachteten UAW ergibt sich also aus dem bekannten Wirkungsprofil der Medikamente, ist also eine quantitativ abnormale Reaktion auf das Arzneimittel. Ursachen sind also vor allem in Veränderungen der Resorption, Verteilung und Elimination der Pharmaka zu suchen.

Auffällig ist der sehr große Anteil (40,4%) an UAW kombiniert mit Interaktionen bei den Patienten mit ENF im Vergleich zu 4,8% bei NNF. Interaktionen von Arzneimitteln können sich in der Pharmakokinetik wie auch der Pharmakodynamik der betreffenden interagierenden Arzneimittel abspielen und der auslösende Faktor für unerwünschte Wirkungen sein.

Pharmakokinetik beschreibt, was „der Körper mit dem Medikament macht“ (Johnson et al. 1999), also die Absorption, Verteilung, Metabolisierung und die Elimination des Arzneimittels im Körper. Im Zusammenhang mit der UAW-Auslösung sind hier vor allem Interaktionen im Zusammenhang mit einer Hemmung der abbauenden Enzyme und hier vor allem des Cytochroms P 450 interessant, aber nicht Gegenstand dieser Untersuchung. In Bezug auf unsere Untersuchung wäre hier die Elimination der Arzneimittel durch die Niere von Bedeutung. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion wäre eine gestörte Elimination möglich, die sich vor allem bei der parallelen renalen Ausscheidung mehrerer Wirkstoffe bemerkbar machen würde, und den hohen Anteil an UAW-Interaktion-Kombinationen erklären könnte.

Die Pharmakodynamik beschreibt was „das Medikament mit dem Körper macht“ (Johnson et al. 1999), also die Wirkung auf den Organismus. Interaktionen können hier antagonistisch oder synergistisch sein. So erhielten viele der Patienten unserer Studie mehrere Antidiabetika, was zu einem erwünschten additivem Effekt, aber auch zu unerwünschter

Hypoglykämieauslösung führen kann. Bei den Patienten mit ENF findet sich ein signifikant höherer Anteil von Patienten, die zwei oder mehr Medikamente nehmen, und dadurch eine Interaktion erleiden können, als bei den Patienten mit NNF, was sicher auch zur Erklärung des Interaktionenanteils beitragen kann.

Da der Großteil der UAW in Verbindung mit Interaktionen (80,5%) bei Hypoglykämien und Elektrolytstörungen auftraten, werden diese gesondert in den entsprechenden Kapiteln abgehandelt.

5.3. Einflussfaktoren

Wie im Kapitel 4.2. beschrieben ist ein Großteil der UAE auf eine quantitativ abnormale Reaktion auf das Arzneimittel zurückzuführen. Ursachen sind also vor allem in Veränderungen der Resorption, Verteilung und Elimination der Pharmaka zu suchen. Hier sind auch die meisten in der Literatur diskutierten Risikofaktoren einzuordnen. Um zu untersuchen inwieweit der in unserer Untersuchung festgestellte Unterschied im UAE-Vorkommen auf die Nierenfunktionseinschränkung zurückzuführen ist, soll im weiteren der Einfluss anderer bekannter Risikofaktoren diskutiert werden. Schon 1969 sind in einer Publikation von Hurwitz erhöhtes Lebensalter, Polymedikation, Polymorbidität, weibliches Geschlecht und eine lange Krankenhausverweildauer als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung von UAW identifiziert worden (Hurwitz 1969). Seitdem gab es mehrere Untersuchungen zu diesem Thema, die sich meist allgemein auf ambulant bzw. stationär behandelten Patienten bezogen, ohne Selektion nach Diagnosen. Die Ergebnisse sollen im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen in einem speziellen Patientenkollektiv diskutiert werden.

5.3.1. Alter

Bei einem Vergleich von Patienten mit UAE und Patienten ohne UAE unabhängig von der Nierenfunktion fand sich in unserer Studie kein signifikanter Altersunterschied. Auch eine Unterteilung in einzelne Altersgruppen zeigte zwar ein unterschiedliches Vorkommen von UAE in verschiedenen Altersgruppen, aber keinen direkten Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und gehäufterm UAE-Vorkommen. Im Gegensatz zu den Patienten mit normaler Nierenfunktion fand sich allerdings bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ein gering, aber signifikant höheres Alter bei den Patienten mit UAE-

Vorkommen. Hier spielt aber sicher eine Rolle, das auch die Kreatininclearance negativ mit dem Alter korreliert war, und so die älteren Patienten im Mittel eine stärkere Nierenfunktionseinschränkung als die jüngeren in der Gruppe hatten. In unserer Untersuchung scheint die Nierenfunktion also ein besserer Vorhersagefaktor für das Auftreten eines UAE zu sein, als das Alter per se. Auch neuere Studien zeigen, das sich die allgemeine Aussage, das mit dem Alter das UAW-Risiko steigt, nicht halten lässt. In einer Studie, die das Vorkommen von vermeidbaren UAW untersuchte, fand sich zwar ein häufigeres Vorkommen bei Patienten über 65 Jahre im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren (2,95% vs. 1,58%), aber in der multivariaten Analyse wurde das Alter nicht als unabhängiger Vorhersagefaktor identifiziert. Die Autoren kamen zu dem Schluss, das eher die mit dem Alter verbundenen Faktoren der Multimorbidität, Multimedikation und die eingeschränkte physiologische Kompensationsfähigkeit bedeutsam sind (Thomas and Brennan 2000). Auch Gurwitz und Avorn (Gurwitz and Avorn 1991) kamen in ihrer Analyse zu der Schlussfolgerung, das die patientenspezifische Physiologie und die funktionellen Charakteristika bedeutsamer sind als das chronologische Alter.

5.3.2. Geschlecht

In der Gesamtgruppe zeigten sich signifikant mehr UAE bei Frauen als bei Männern. Auch in den Gruppen unterteilt nach der Nierenfunktion zeigt sich diese Tendenz, allerdings nicht signifikant. Viele der Studien über das UAW-Vorkommen zeigen ebenfalls ein Überwiegen des weiblichen Geschlechtes (Levy et al. 1980; Moore et al. 1998; Tran et al. 1998). In einer Metaanalyse wurde ein 1,5fach höheres UAW-Risiko für Frauen berechnet (Lazarou et al. 1998). Kando et al. vermuteten als eine mögliche Ursache, dass Frauen oftmals trotz eines niedrigeren BMI die gleiche Medikamentendosierung erhalten wie Männer (Kando et al. 1995). Weiterhin wurden Unterschiede in der Pharmakodynamik, hormonelle Verschiedenheiten und der Mehrverbrauch von Arzneimitteln bei Frauen als Ursachen in Erwägung gezogen (Drici and Clement 2001; Miller 2001). Eine Untersuchung speziell zu Risikofaktoren zeigte das Geschlecht nicht als unabhängigen Risikofaktor (Bates et al. 1999).

5.3.3. Begleiterkrankungen und Medikamentenzahl

Die größere Anzahl von Begleitdiagnosen und dadurch bedingte Multimedikation bei den deutlich älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer längeren

Diabetesdauer überrascht nicht. Der Diabetes mellitus ist ja ein bekannter Risikofaktor für verschiedene durch makrovaskuläre und mikrovaskuläre Veränderungen bedingte Erkrankungen.

Wir fanden eine Hypertonie als im Entlassungsbericht erwähnte Begleitdiagnose bei 12,3% der Patienten mit normaler Nierenfunktion und bei 45,1% der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Zahlen einer französischen Studie, die auf einer Erfassung mit Fragebögen beruhen, zeigten einen erhöhten Blutdruck bei 32% der dort befragten 674 Typ-II-Diabetiker (Blazy and Nguyen 1993). Die internationale WHO-Follow-up-Studie zeigte eine Hypertonieentstehung innerhalb eines Zeitraumes von 7-9 Jahren bei 31,7 der 2129 in die Studie eingeschlossenen Diabetiker ohne Hypertoniezeichen bei Studienbeginn. Die Zahl für das teilnehmende deutsche Zentrum lag mit 40,4% von 223 Diabetikern noch höher (Lee et al. 2001).

Eine im Entlassungsbericht erwähnte koronare Herzkrankheit hatten 12,3 bzw. 45,1% der Patienten. Als Vergleich, die schon erwähnte französische Studie ergab bei 17% der Patienten eine kardiovaskuläre Erkrankung (Blazy and Nguyen 1993). Die UKPDS-Studie zeigte schon bei Diagnosestellung des Typ-II-Diabetes bei 16% der Männer und bei 23 % der Frauen EKG-Veränderungen, die auf eine myokardiale Ischämie hinwiesen (UK Prospektive Diabetes Study Group 1991). Die schon erwähnte WHO-Studie zeigte in London bei fast der Hälfte der 497 untersuchten Diabetiker nach 8 Jahren Zeichen einer ischämischen Herzkrankheit (Lee et al. 2001).

Die größere Anzahl von Begleitdiagnosen und die höhere Medikamentenzahl bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion legt die Vermutung nahe, dass ein höheres UAE-Vorkommen dadurch und nicht durch die Nierenfunktionseinschränkung verursacht sei. Das lässt sich auch nicht ausschließen. In der Gruppe der Patienten mit normaler Nierenfunktion zeigt sich zwar kein Zusammenhang zwischen der Zahl der Begleitdiagnosen sowie der Zahl der Medikamente und dem UAE-Auftreten, aber in der Gesamtgruppe und in der Gruppe mit ENF bleibt die Beobachtung bestehen, dass die Patienten mit UAE mehr Begleitdiagnosen hatten und auch mehr Medikamente einnahmen als die Patienten bei denen kein UAE auftrat. Wie auch in mehreren Studien beschrieben (Moore et al. 1998; Fattinger et al. 2000) scheint ein Zusammenhang zu bestehen, auffälligerweise aber in unserer Untersuchung nur bei einer Nierenfunktionseinschränkung, woraus gefolgert werden kann, dass bei einer verminderten Clearance die Zahl der eingenommenen Medikamente ein wichtiger Risikofaktor für das UAE-Auftreten ist und bei diesen Patienten besonders beachtet werden muss, was auch zu unserer Beobachtung der erhöhten Rate von mit Interaktionen

einhergehenden UAW in dieser Gruppe passen würde. Allerdings ist unsere Zahl an UAE-Patienten in der Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion klein und die Tendenz eines Zusammenhangs zwischen Polymedikation und UAE-Vorkommen auch hier zu erkennen, wenn auch nicht statistisch signifikant.

5.3.4 Art der eingenommenen Medikamente

Die signifikant häufigere Einnahme von Medikamenten der ATC-Hauptklassen B (Bluttherapeutika) und C (Medikamente des Herz- und Gefäßsystems) bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion lässt sich aus den schon geschilderten häufigeren Begleitdiagnosen koronare Herzkrankheit und Hypertonie erklären, die häufigere Einnahme von Allopurinol (M04AA01) aus dem häufigeren Vorhandensein eines metabolischen Syndroms. Ebenfalls häufiger eingenommen wurden Hormone (ATC-Hauptklasse H) und peripher wirkende Schmerzmittel (M01).

Bei den, im Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung, verdächtigten Medikamenten stehen erwartungsgemäß die Antidiabetika weit vorn, hier zeigt sich auch eine signifikante Risikoerhöhung im Zusammenhang mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Dieser Aspekt wird im Kapitel Hypoglykämien näher ausgeführt. Auch für ACE-Hemmer und Betablocker haben wir ein erhöhtes UAE-Risiko bei ENF gefunden. Diese sind zum einen oft als interagierende Arzneimittel bei Hypoglykämien verdächtig worden, die ACE-Hemmer aber auch für Hyperkaliämien, die im Kapitel Elektrolytstörungen beschrieben werden.

Bis auf die β -Blocker, bei denen eine Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz nicht notwendig ist, da die Gefahr einer Kumulation von aktiver Substanz nicht besteht (Fachinformation) werden die anderen Substanzklassen für die wir eine Risikoerhöhung bei einer ENF fanden alle auch renal eliminiert und erfordern eine Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion (Fachinformationen).

Andere, oft im Zusammenhang mit einem UAE, verdächtige Medikamente waren vor allem Acetylsalicylsäure (ASS) und Falithrom. Das Blutungsrisiko für Falithrom ist bekannt, aber das hohe Vorkommen von 4,7% an UAE bei ASS-Einnahme ist auffällig. Zum einen wurde ASS bei sechs hypoglykämischen Zuständen im Zusammenhang mit oralen Antidiabetika als interagierend mitverdächtig, zum anderen wurde es bei mehreren gastrointestinalen UAE verdächtig, einer Ulkusblutung, einer hämorrhagischen Colitis und einem Ulcus ventriculi. In allen Fällen war low-dose-ASS verdächtig. Unsere Fallzahlen gastrointestinaler UAE sind für

eine Aussage zu klein, aber andere aktuelle Arbeiten weisen ebenfalls auf das beträchtliche UAW-Risiko auch von low-dose-ASS hin. In einer schweizerischen Studie wurde in 9,5% von 150 UAW ASS als verursachend oder interagierend ermittelt (Lepori et al. 1999). Eine Metaanalyse von neun Studien errechnete ein 1,5fach häufigeres Auftreten von gastrointestinalen Blutungen bei Einnahme von low-dose-ASS im Vergleich zu Placebo. (Stalnikowicz-Darvasi 1995). Die Effektivität von low-dose-ASS in der Prävention von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen ist unbestritten (Antiplatelet Trialists Collaboration 1994), allerdings sollten weitere Risikofaktoren wie eine positive Ulkusanamnese beachtet werden und die Hochrisikopatienten eventuell protektiv mit Protonenpumpenhemmern behandelt werden (Lai et al. 2002).

5.4. Dauer des UAE-bedingten stationären Aufenthaltes (VWD)

Die Patienten unserer Untersuchung, die UAE-bedingt aufgenommen wurden, hatten eine Verweildauer von 12,5 Tagen. Zu einem ähnlichen Ergebnis mit einer VWD von 13 Tagen kam eine Auswertung der Ergebnisse in den Studienzentren Jena und Rostock (Schneeweiss et al. 2002). Eine internationale Metaanalyse zeigte eine kürzere VWD bei UAW-bedingten Krankenhausaufenthalten von 8,7 Tagen. (Goettler 1997). Eine Rolle spielt hier sicherlich, dass bei viele unserer Diabetiker im Verlauf der stationären Behandlung eine Neueinstellung des Diabetes erfolgte. Wir fanden keinen signifikanten Unterschied in der VWD der UAE-bedingten Aufnahmen verglichen mit den Patienten, die nicht aufgrund von UAE aufgenommen wurden.

5.5. Hypoglykämien

5.5.1. Hypoglykämieinzidenz

In der Literatur wird bei insulinspritzenden Diabetikern z.B. eine Häufigkeit von 8% (Casparie and Elving 1985) und 10% an schweren Hypoglykämien/Jahr (Hepburn et al. 1993) angegeben. Schwere Hypoglykämien wurden hier definiert als hypoglykämische Reaktionen, die eine Glucagoninjektion oder intravenöse Applikation von Glucose durch Angehörige oder den Arzt bzw. eine Einweisung ins Krankenhaus erforderten. Bachmann et al. fanden bei einer Untersuchung von 174 Typ-2-Diabetikern mit zur Krankenhausaufnahme führenden

Hypoglykämien eine Mortalität von 4,2%, eine Gesamtmortalität von 0,58/1000 Behandlungsjahre (Bachmann et. al 1995).

Die von uns ermittelte Inzidenzrate von zur Krankenhausaufnahme führenden Hypoglykämien von 3,7/100 Behandlungsjahre bei den insulinspritzenden Diabetikern ist ähnlich der, die andere Untersucher fanden. In einer schweizerischen Untersuchung lag die Inzidenz der stationäre Behandlung erfordernden Hypoglykämien bei 4,2/100 Behandlungsjahren (Rump et al. 1987), in einer niederländischen Untersuchung bei 3/100 Behandlungsjahren (Casparie and Elving 1985). Das Hypoglykämierisiko bei Einnahme von oralen Antidiabetika ist wesentlich geringer, in unserer Untersuchung 0,9/100 Behandlungsjahre, 1,3/100 Behandlungsjahre in einer Studie von Ratzmann und Schimke an 237 mit Glibenclamid behandelten Typ-II-Diabetikern (Ratzmann und Schimke 1995).

5.5.2 Einfluss der Nierenfunktion auf das Hypoglykämievorkommen

In unserer Untersuchung fanden wir ein signifikant häufigeres Vorkommen von zur Krankenhausaufnahme führenden Hypoglykämien bei den Diabetespatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei einer Untersuchung von 137 Hypoglykämieepisoden an 94 hospitalisierten Patienten fanden Fischer et al. bei 46 Patienten eine renale Insuffizienz definiert als Serumkreatinin $<3\text{mg/dl}$ oder eine geschätzte Kreatininclearance $<40\text{ ml/min}$. 20 der 46 Patienten waren Diabetiker und hier trat die Hypoglykämie in 95% im Zusammenhang mit einer Insulinbehandlung auf (Fischer et. al 1986). Muhlhauser et al. fanden eine um das fünffache erhöhte Inzidenz für schwere Hypoglykämien bei Typ-I-Diabetikern mit einer eingeschränkten Nierenfunktion definiert als Serumkreatinin $\geq 133\text{microM}$ und einer pathologischen Proteinurie (DCCT Reseach Group).

Da 30-80% des Insulins durch die Niere ausgeschieden werden muß eine verminderte Insulinclearance als eine Ursache diskutiert werden (Rabkin et al. 1984). Damit übereinstimmend fanden (Rave et al. 2001) bei einer Untersuchung des Einflusses einer diabetischen Nephropathie auf die Pharmakokinetik und Pharamkodynamik von Normalinsulin und Insulin Lispro erhöhte Plasmainsulinspiegel bei den Nephropathiepatienten im Vergleich zu den Kontrollen und gingen von einer 30-40%igen Reduktion der Insulinclearance aus. Im Gegensatz zu den erhöhten Plasmaspiegeln stand allerdings, dass sowohl der maximale metabolische Effekt als auch die metabolische Aktivität 3 und 8 Stunden nach der Normalinsulingabe bei den Nephropathiepatienten geringer war, so dass die verminderte Clearance als Erklärung nicht ausreicht.

In der Literatur werden Fälle von spontanen Hypoglykämien bei nichtdiabetischen Patienten mit einem chronischen Nierenversagen im Endstadium berichtet (Peitzman and Agarwal 1977; Rutsky et al. 1978). Als verantwortliche Mechanismen der Hypoglykämieauslösung werden hier eine reduzierte renale Glykoneogenese und eine verminderte Energieaufnahme diskutiert (Peitzman and Agarwal 1977; Rutsky et al. 1978). Die renale Glucoseproduktion wird bei Untersuchungen an Ratten mit einem Anteil von bis zu 25% an der systemischen Glucoseproduktion beschrieben (Kida K. 1978). Eine Studie an Typ-2-Diabetikern zeigte eine, im Vergleich zu Nichtdiabetikern, gesteigerte Gluconeogenese (Stumvoll, Perriello et al. 1996). Eine Verminderung der renalen Gluconeogenese bei einer Nierenfunktionseinschränkung könnte also beim Diabetiker zu einem verstärkten Hypoglykämievorkommen beitragen.

5.5.3. Einfluss von Alter, Diabetesdauer und Art der Diabetestherapie auf das Hypoglykämievorkommen

Wir fanden hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender Hypoglykämien eine Altersabhängigkeit und eine Abhängigkeit von der Diabetesdauer, die sich auch in den nach der Nierenfunktion unterschiedenen zwei Gruppen, bis auf die Altersabhängigkeit in der NNF-Gruppe, zumindest tendenziell zeigten. Hier muss sicher von einem Zusammenspiel mehrerer Risikofaktoren bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ausgegangen werden. Neben dem Alter, der Art der Diabetestherapie und der Diabetesdauer werden ein niedriger HbA1c-Wert, eine medikamentöse Übertherapie und der Einfluss von Begleitmedikationen als Risikofaktoren diskutiert.

Diabetiker bei denen eine oder mehrere schwere Hypoglykämien auftraten, waren signifikant älter, dieser Unterschied zeigte sich auch bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, allerdings nicht bei den Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Altersabhängigkeit wird in der Literatur kontrovers diskutiert, so fanden Rump et al. (Rump et al. 1987) bei insulinbedürftigen Diabetikern einen signifikant erhöhten Anteil über 60jähriger in der Hypoglykämiegruppe und gab als Grund die unregelmäßige oft ungenügende Nahrungszufuhr der älteren, häufig alleinstehenden Patienten und das gehäufte Auftreten von Fehlern bei der Insulininjektion an. Auch in anderen Studien zeigte sich das Alter als Risikofaktor, bei Patienten mit Insulin oder OAD-Therapie (Bachmann et al. 1995) oder bei glibenclamidassoziierten Hypoglykämien (Asplund et al. 1983). In einer neueren Untersuchung aus dem Jahr 2001 bei Typ-II-Diabetikern allerdings fanden Miller et al. trotz

niedrigem HbA1c-Level bei den älteren Patienten kein gehäuftes Hypoglykämievorkommen und führte diese Ergebnisse auf geringere Bewegung und regelmäßige Essgewohnheiten im Alter zurück (Miller et al. 2001). Die mit dem Alter zusammenhängenden Begleitumstände scheinen also eine größere Rolle zu spielen als das Alter per se.

Eindeutig dagegen ist der Zusammenhang zwischen der Art der Diabetestherapie und dem Hypoglykämievorkommen. Das größere Hypoglykämierisiko unter Insulin und unter Kombinationen von Insulin und oralen Antidiabetika gegenüber den Patienten die nur mit OAD behandelt werden ist in verschiedenen Studien gezeigt worden.

Thamer et al. fanden in einer retrospektiven Case-Control-Studie mit 404 Fällen und 75 Kontrollen ein um 5,5 mal höheres Hypoglykämierisiko unter Insulin und ein 3,2 mal höheres Risiko unter Kombinationstherapie (Thamer et al. 1999). In einer retrospektiven Untersuchung von 598 Hypoglykämiefällen bei Patienten >65 Jahre zeigte sich ein für Insulin um 2,1fach höheres Risiko und für Kombinationen ein um 2,9fach höheres Risiko (Shorr et al. 1997 b).

Um den Einfluss der Art der Diabetestherapie zu analysieren, erfolgte eine Aufschlüsselung nach Art der Diabetestherapie. Diese zeigte eine ähnliche Verteilung in beiden Nierenfunktionsgruppen, so dass der Unterschied im Hypoglykämievorkommen in Abhängigkeit von der Nierenfunktion nicht durch die Art der Diabetestherapie zu erklären ist. Die Patienten mit ENF haben eine signifikant längere Diabetesdauer, die als Risikofaktor in mehreren Studien beschrieben wurde (Rump et al. 1987; Hepburn et al. 1993; Ben-Ami et al. 1999). Auch bei Aufteilung der Patienten nach der Nierenfunktion zeigt sich dieser Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und Hypoglykämievorkommen.

5.5.4. Antihypertensive Begleitmedikation

Eine große Zahl der eingeschlossenen Diabetiker nahm Begleitmedikamente, vor allem Antihypertensiva, ein. Der Einfluss von verschiedenen Antihypertensiva auf das Hypoglykämierisiko wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Im Mittelpunkt der Diskussion stehen die häufig eingesetzten ACE-Inhibitoren und die β -Blocker.

Gerade bei Diabetikern, die Zeichen der diabetischen Nephropathie zeigen, werden ACE-Hemmer zur Blutdruckeinstellung bevorzugt, da eine Verzögerung der Nierenfunktionsverschlechterung bei ihrer Einnahme in verschiedenen Studien nachgewiesen wurde (Lewis et al. 1993; Maschio et al. 1996; Yokoyama et al. 1997). Die Einnahme von ACE-Hemmern wird mit einer gesteigerten Insulinsensitivität in Verbindung gebracht (Lithell

et al. 1990). In einer Fall-Kontroll-Studie mit 94 Patienten mit Hypoglykämien und 654 Kontrollpatienten fand sich ein nahezu dreifach erhöhtes Hypoglykämierisikorisiko für Patienten mit ACE-Hemmer-Einnahme (Herings et al. 1995). Andere Studien wie eine Untersuchung an 598 Patienten mit einer Hypoglykämie durch Shorr et al. und eine Untersuchung von Thamer et al. an 404, aufgrund einer Hypoglykämie stationär aufgenommenen bzw. in der Notfallambulanz behandelten Patienten und 1375 Kontrollen fanden keine Risikoerhöhung durch die Einnahme von ACE-Hemmern. Für Enalapril speziell fand sich bei Thamer allerdings eine Risikoerhöhung (Shorr et al. 1997a; Thamer et al. 1999).

β-Blocker stehen im Ruf das Hypoglykämierisiko zu erhöhen, da sie zu einer Abschwächung der autonomen Warnsignale führen sollen und den Wiederanstieg des Blutzuckers bei einer Hypoglykämie durch die adrenerge Gegenreaktion hemmen (Dagogo-Jack et al. 1993). Aber auch diese Beobachtung konnte von den oben beschriebenen Untersuchungen nicht unterstützt werden, weder Shorr et al. noch Thamer fanden ein erhöhtes Risiko bei einer β-Blocker-Einnahme (Shorr et al. 1997a; Thamer et al. 1999).

Bei den von uns untersuchten Hypoglykämiepatienten fanden wir weder bei den Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion noch bei den Patienten mit einer normalen Nierenfunktion eine signifikante Risikozunahme bei der Einnahme von ACE-Hemmern oder von β-Blockern, allerdings ist eine allgemeine Aussage aufgrund der begrenzten Zahl von Hypoglykämiepatienten mit Einnahme begleitender Antihypertensiva nur eingeschränkt möglich.

5.5.5. HbA1c-Wert und Konsequenzen der Hypoglykämien auf die Therapieführung

Wie schwierig das Ausbalancieren zwischen möglichst optimal eingestellten Blutzuckerwerten, um die diabetischen Folgeschäden zu verhindern bzw. ihre Zunahme zu verlangsamen und dem Vermeiden von gefährlichen Hypoglykämien ist, lässt sich auch anhand unserer Ergebnisse erahnen. Die Patienten bei denen Hypoglykämien auftraten, hatten sowohl gesamt, als auch in Unterteilung nach der Nierenfunktion einen signifikant niedrigeren HbA1c-Wert. Auch andere Untersuchungen konnten diesen Zusammenhang beobachten (Casparie and Elving 1985; DCCT Research Group 1991; Miller et al. 2001).

Während des stationären Verlaufs nach einer Hypoglykämie konnte bei der Mehrzahl der mit Insulin behandelten Diabetiker (61,5%) die Insulindosis reduziert werden, bei den mit Kombinationen behandelten Patienten wurden bei 53,9% die Insulindosis reduziert und das OAD abgesetzt. Bei einem Patienten konnte sogar sowohl auf Insulin wie auch auf das OAD

verzichtet werden und unter diätetischer Führung eine gute Einstellung erreicht werden. Möglicherweise ist die von Bachmann et al. (Bachmann et al. 1995) diskutierte „medikamentöse Übertherapie“ eine Erklärungsmöglichkeit. Andererseits sind die bei uns erfassten HbA1c-Werte auch bei den Patienten mit Hypoglykämie noch deutlich oberhalb des Normbereiches (4,4-6,4%), was in Anbetracht der gravierenden Folgeschäden gesehen werden muss. Inwieweit eine stationär erreichte niedrigdosiertere Einstellung auch im häuslichen Bereich ausreicht ist ebenfalls schwer zu beurteilen. Hier kann man sicher kaum allgemeingültige Aussagen treffen. Vielmehr muss für jeden Patienten individuell ein Therapieplan mit Therapieziel erstellt werden und eine Einschätzung des Hypoglykämierisikoprofils erfolgen. Hier scheint neben Art der Diabetestherapie, der Diabetesdauer und dem Alter, die Nierenfunktion eine wichtige Rolle zu spielen und sollte deshalb bei jedem Diabetiker bestimmt und die Diabetestherapie daran angepasst werden. Das erfordert eine gute Schulung sowohl der Patienten als auch des Personals.

5.6. Elektrolytstörungen

Ein ausgeglichener Elektrolythaushalt ist für Diabetiker besonders wichtig. Hier spielt vor allem der Kaliumhaushalt eine bedeutende Rolle. So führt ein Kaliummangel durch eine verminderte Insulinsekretion zu einer gestörten Glucosetoleranz (Krishna et al. 1994). Durch die oft vorhandenen Begleiterkrankungen wie Hypertonie und Herzinsuffizienz nehmen Diabetiker oft Medikamente mit Einfluss auf den Kaliumspiegel ein.

Das Hypokaliämievorkommen bei Diuretika-einnahme war bei den Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten mit einer normalen Nierenfunktion in unserer Untersuchung nicht erhöht. Bei den verursachenden Medikamenten standen erwartungsgemäß Schleifendiuretika und Thiazide im Vordergrund. In einer Analyse von Publikationen zum Thema diuretika-induzierter Hypokaliämien kamen Morgan and Davidson (Morgan and Davidson 1980) zur Feststellung, dass 50% der Hypertoniker, die Thiazide einnahmen, eine Kaliumkonzentration $<3,5$ mmol/l entwickelten, aber nur 7% eine Konzentration <3 mmol/l. Für die Furosemideinnahme fanden sich bei 5% der Patienten Werte $<3,5$ und für 2% Werte unter 3,0 mmol/l. In einer Studie zum Vorkommen von Hypo- und Hyperkaliämien bei Einnahme eines Thiazides in Kombination mit einem kaliumsparendem Diuretikum (Triameteren-HCT) fanden Hollenberg und Mickiewicz kein gehäuftes Vorkommen einer Hypokaliämie bei Diabetikern und auch keinen Einfluss von Alter und Geschlecht (Hollenberg and Mickiewicz 1989). Leider wurde die Nierenfunktion

dabei nicht erfasst. Morgan und Davidson gingen sogar von einer geringeren Hypokaliämiefrequenz bei eingeschränkter Nierenfunktion aus, da dabei oft ein erhöhter Ausgangskaliumspiegel zu beobachten ist (Morgan and Davidson 1980).

Im Gegensatz dazu wird die Hyperkaliämie in der Literatur oft im Zusammenhang mit Diabetes und einer Nierenfunktionseinschränkung gebracht. Ahuja et al. untersuchten 46 Patienten bei denen unter einer ACE-Hemmer-Therapie eine Hyperkaliämie auftrat. 96% der Patienten hatten eine Nierenfunktionseinschränkung und 84% waren Diabetiker. Sowohl der Diabetes als auch eine Nierenfunktionseinschränkung definiert als Kreatininclearance $<80\text{ml/min}$ wurden als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie eruiert (Ahuja et al. 2000). In einer Untersuchung zum Hyperkaliämievorkommen bei nichtdialysepflichtigen hospitalisierten Patienten fanden Stevens and Dunlay eine Prävalenz von 3,3% (Stevens and Dunlay 2000). Der Vergleich mit einer Kontrollgruppe zeigte auch hier eine geringere Kreatininclearance, eine häufigeres Vorkommen von Diabetes mellitus und eine gehäufte Einnahme von ACE-Hemmern bei den Patienten mit Hyperkaliämie. Das Hyperkaliämievorkommen bei Patienten mit einer normalen bis leicht eingeschränkten Nierenfunktion, die kaliumsparende Diuretika einnehmen, ist sehr gering. Von 207 Patienten mit einem Serumkreatininwert $<2,5\text{mg/dl}$ entwickelten bei Captoprileinnahme nur 3 Patienten eine Hyperkaliämie. (Lewis et al. 1993). Die von uns beobachteten Hyperkaliämiefälle traten alle bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion auf. Hier nimmt durch Reduktion des Serum-Aldosteronspiegels die Gefahr der Hyperkaliämie zu. In einer Untersuchung von insulinpflichtigen Diabetikern mit einer Langzeittherapie mit ACE-Hemmern war das Hyperkaliämievorkommen bei Patienten mit einer initialen Kreatinin-Clearance $<50\text{ml/min}$ signifikant höher als bei einer Clearance $>50\text{ ml/min}$ (Raml et al. 2001).

Zu einer Risikopotenzierung kann es kommen, wenn mehrere Medikamente eingenommen werden, die zu einer Kaliumretention führen können. Bei der parallelen Einnahme von ACE-Hemmern und kaliumsparenden Diuretika fanden wir ein signifikant erhöhtes Hyperkaliämierisiko bei den Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. In der Literatur finden sich viele Beschreibungen von schweren und sogar lebensbedrohlichen Fällen von Hyperkaliämien bei gleichzeitiger Einnahme von kaliumsparenden Diuretika und ACE-Hemmern (Burnakis and Mioduch 1984; Hess et al. 1986; Johnston et al. 1992; Chiu et al. 1997). Die Kombination von kaliumsparenden Diuretika und ACE-Hemmern sollte nur bei strenger Indikationsstellung erfolgen und der Elektrolytspiegel und die Nierenfunktion in regelmäßigem Abstand kontrolliert werden.

6. Schlussfolgerung

Die Erkennung von Patienten mit einem erhöhten Risikopotential für das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist ein wichtiger Schritt zu ihrer Vermeidung. Mit der hier vorliegenden Arbeit konnte die eingeschränkte Nierenfunktion als ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von UAE bei Diabetikern aufgezeigt werden. Weitere Risikofaktoren stellten die Zahl der Begleitdiagnosen als Ausdruck der Komorbidität und die Zahl der eingenommenen Medikamente dar. Die Arzneimittelverschreibung bei diesen Hochrisikopatienten erfordert eine sorgsame Einschätzung der Nierenfunktion, eine Anpassung der Medikamentendosierung und eine verstärkte Überwachung durch regelmäßige Laborkontrollen.

Diabetiker sind besonders durch das Auftreten von Hypoglykämien gefährdet. Neben den schon erwähnten Risikofaktoren kamen hier das Alter, die Diabetesdauer und die Qualität der Stoffwechseleinstellung (gemessen am HbA1c-Wert) als Risikofaktoren dazu. Für jeden Patienten sollte hierbei ein individuelles Therapieziel in Abhängigkeit vom Alter, den Begleiterkrankungen, der Begleitmedikation und der Schulung und Compliance des Patienten erstellt werden um das Hypoglykämierisiko zu senken.

Gerade bei den von uns untersuchten Patienten, die stark durch UAE gefährdet sind, ist eine gute Verknüpfung der ambulanten und stationären Betreuung notwendig, um diese Patienten nach erfolgter medikamentöser Einstellung gut zu überwachen und UAE zu vermeiden oder rechtzeitig zu erkennen.

7. Anhang

Entscheidungskriterien zur Ermittlung der intrinsischen Risikobeurteilung zum Entstehen eines UAE durch ein bestimmtes Medikament (nach Begaud et al. 1985)

Einteilung des UAE nach chronologischen Kriterien							
	Zeitlicher Zusammenhang von Medikamenten-einnahme und Beginn des UAE						
	wahrscheinlich		möglich			auszu-schließen	
Verlauf des UAE nach Absetzen des verdächtigen Medikamentes	Reaktion bei Reexposition						
	(R+)	(R0)	(R-)	(R+)	(R0)	(R-)	
Wahrscheinlich (Die Rückbildung des UAE scheint in Verbindung zu stehen mit dem Absetzen des Medikamentes)	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Unbestimmt (Rückbildung des UAE eher spontan oder induziert durch eine unspezifische Behandlung oder follow-up ist zu kurz oder die Folgen des UAE sind irreversibel oder das Medikament wurde nicht abgesetzt)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
Unwahrscheinlich (Keine Rückbildung eines reversiblen UAE nach Absetzen oder vollständige Rückbildung ohne Absetzen des Medikamentes)	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Erläuterung:

Reaktionen bei Reexposition:	R+: positiv, das UAE wiederholt sich R0: keine Reexposition oder mangelnde Information R-: negativ, das UAE wiederholt sich nicht
Ergebnis der chronologischen Plausibilitätsprüfung	C0: zeitlicher Zusammenhang ist auszuschließen C1: zeitlicher Zusammenhang ist zweifelhaft C2: zeitlicher Zusammenhang ist möglich C3: zeitlicher Zusammenhang ist wahrscheinlich

Einteilung des UAE nach Symptomen						
Alternative Erklärung des UAE (nicht medikamentenbedingt)	Erklärung der Symptomatik durch das Arzneimittel					
	wahrscheinlich			unwahrscheinlich		
	Zuverlässige Labortests (spezifisch für Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE)					
	(L+)	(L0)	(L-)	(L+)	(L0)	(L-)
nicht vorhanden (nach adäquater Suche)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
möglich oder vorhanden	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Erläuterung:

Labortests:	L+: positiver Labortest L0: kein Test verfügbar L-: negativer Labortest
Ergebnis der symptomatischen Plausibilitätsprüfung:	S1: Zusammenhang anhand der Symptome zweifelhaft S2: Zusammenhang anhand der Symptome möglich S3: Zusammenhang anhand der Symptome wahrscheinlich

Abschließende Beurteilung			
Chronologie	Symptomatologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

Erläuterung: Die Kombination der chronologischen und symptomatischen Masszahlen ergibt eine zusammenfassende, abschliessende Beurteilung in 5 Stufen

I0: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist ausgeschlossen
I1: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist zweifelhaft
I2: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist möglich
I3: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist wahrscheinlich
I4: kausaler Zusammenhang zwischen Arzneimittel und UAE ist sehr wahrscheinlich

Literaturverzeichnis

Aaberly C (1993). The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med 153(2): 154-83.

Ahuja TS, Freeman DJr, Mahnken JD, Agraharkar M, Siddiqui M and Memon A. (2000). Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Nephrol 20(4): 268-72.

Alberti KG and Zimmet PZ (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 15(7): 539-53.

Asplund K, Wiholm BE and Lithner F. (1983). Glibenclamide-associated hypoglycaemia: a report on 57 cases. Diabetologia 24(6): 412-7.

American Diabetes Association (2000). Consensus statement, Type 2 diabetes in children and adolescent. Diabetes Care 22: 381-398.

American Diabetes Association (2002). Diabetic nephropathy. Diabetes Care 25, Supplement 1: S85-S89.

Antiplatelet Trialists Collaboration (1994). Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Bmj 308(6921): 81-106.

Bachmann W, Löbe A und Lacher F (1995). Medikamentös bedingte Hypoglykämien bei Typ-II-Diabetes. Diabetes und Stoffwechsel 4: 83-89.

Bates DW, Miller EB, Cullen DJ, Burdick L, Williams L, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Vander Vliet M and Leape LL (1999). Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. Arch Intern Med 159(21): 2553-60.

Begaud B, Evreux JC, Jouglard J and Lagier G (1985). Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie* 40(2): 111-8.

Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A and Edoute Y (1999). Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 159(3): 281-4.

Bennett PH, Lee ET, Lu M, Keen H and Fuller JH (2001). Increased urinary albumin excretion and its associations in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44 Suppl 2: S37-45.

Blazy D and Nguyen M (1993). The French diabetic population. Results of a study using a representative sample. *Diabete Metab* 19(5 Suppl): 483-90.

Burnakis TG and Mioduch HJ (1984). Combined therapy with captopril and potassium supplementation. A potential for hyperkalemia. *Arch Intern Med* 144(12): 2371-2.

Casparie AF and Elving LD (1985). Severe hypoglycemia in diabetic patients: frequency, causes, prevention. *Diabetes Care* 8(2): 141-5.

Chiu TF, Bullard MJ, Chen JC, Liaw SJ and Ng CJ. (1997). Rapid life-threatening hyperkalemia after addition of amiloride HCl/hydrochlorothiazide to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Emerg Med* 30(5): 612-5.

Cockcroft DW and Gault MH (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16(1): 31-41.

Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, Stevens LK and Fuller JH (2001). Risk factors for renal failure: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44 Suppl 2: S46-53.

Antiplatelet Trialists Collaboration (1994). Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Bmj* 308(6921): 81-106.

Cryer PE (2002). Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 45(7): 937-48.

Dagogo-Jack SE, Craft S and Cryer PE (1993). Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 91(3): 819-28.

DCCT Research Group (1991). Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med* 90(4): 450-9.

Deutsche Diabetes - Gesellschaft (2002). Praxis-Leitlinien: Diabetische Nephropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 11(Suppl. 2): 17-19.

Drici MD and Clement N (2001). Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug- induced long QT syndrome. *Drug Saf* 24(8): 575-85.

Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, Stocker DN, Braunschweig S, Kullak-Ublick GA, Galeazzi RL, Follath F, Gasser T and Meier PJ (2000). Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 49(2): 158-67.

Fischer KF, Lees JA and Newman JH (1986). Hypoglycemia in hospitalized patients. Causes and outcomes. *N Engl J Med* 315(20): 1245-50.

Garg AX, Kiberd BA, Clark WF, Haynes RB and Clase CM (2002). Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 61(6): 2165-75.

Goettler M, Schneeweiss S and Hasford J (1997). Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations part II: Cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiology and drug safety* Vol 6; Suppl. 3: S79-S90.

Gurwitz JH and Avorn J (1991). The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 114(11): 956-66.

Haase G, Pietzsch M, Fahnrich A, Voss W and Riethling AK (2002). Results of a systematic adverse drug reaction (ADR)-screening concerning bradycardia caused by drug interactions in departments of internal medicine in Rostock. *Int J Clin Pharmacol Ther* 40(3): 116-9.

Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP and Lewis IK (1997). Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 45(8): 945-8.

Hartwig SC, Siegel J and Schneider PJ (1992). Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 49: 2229-2232.

Hauner, H. (1998). Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 123(24): 777-82.

Hauner H, von Ferber L und Koster I (1992). Schätzung der Diabeteshäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland anhand von Krankenkassendaten. Sekundärdatenanalyse einer repräsentativen Stichprobe AOK-Versicherter der Stadt Dortmund. *Dtsch Med Wochenschr* 117(17): 645-50.

Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ and Frier BM (1993). Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med* 10(3): 231-7.

Herings RM, de Boer A, Stricker BH, Leufkens HG and Porsius A (1995). Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 345(8959): 1195-8.

Hess B, Keusch G, Neftel K, Margelist F and Bansky G (1986). Severe electrolyte disorders during the therapy of heart failure with the therapy of heart failure with the ACE-inhibitor enalapril. *Schweiz Med Wochenschr* 116(39): 1331-6.

Hollenberg NK and Mickiewicz C (1989). Hyperkalemia in diabetes mellitus. Effect of a triamterene- hydrochlorothiazide combination. Arch Intern Med 149(6): 1327-30.

Hurwitz N (1969). Predisposing factors in adverse reactions to drugs. British Medical Journal 1 (643): 536-539.

Janka HU, Redaelli M und Gandjour A (2000). Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Deutsche Diabetesgesellschaft 1: 13-30.

Jehle A und Krapf R (2000). Nierenfunktion und Nierenerkrankungen beim älteren Menschen. Schweiz Med Wochenschr 130(11): 398-408.

Johnson MD, Newkirk G and White JR (1999). Clinically significant drug interactions. Postgrad Med 105(2): 193-5, 200, 205-6 passim.

Johnston RT, de Bono DP and Nyman CR (1992). Preventable sudden death in patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and loop/potassium sparing diuretic combinations. Int J Cardiol 34(2): 213-5.

Kando JC, Yonkers KA and Cole JO (1995). Gender as a risk factor for adverse events to medications. Drugs 50(1): 1-6.

Köhler S, Use G, Schumann M und Müller UA (2000). Qualitätsmanagement in der Diabetologie mittels dem PC-Programm DIQUAL. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 94(5): 397-405

Krishna GG, Steigerwalt SP, Pikus R and Kaul R (1994). Hypokalemic states. Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. M. MH, K. CR and R. Narins: 659-696.

Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Lau GK, Wong WM, Yuen MF, Chan AO, Lai CL and Wong J (2002). Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 346(26): 2033-8.

Lazarou J, Pomeranz BH and Corey PN (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. Jama 279(15): 1200-5.

Lee ET, Keen H, Bennett PH, Fuller JH and Lu M (2001). Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes: general description and morbidity. *Diabetologia* 44 Suppl 2: S3-13.

Lepori V, Perren A and Marone C (1999). Adverse internal medicine drug effects at hospital admission. *Schweiz Med Wochenschr* 129(24): 915-22.

Levy M, Kewitz H, Altwein W, Hillebrand J, Eliakim M (1980). Hospital admissions due to adverse drug reactions: a comparative study from Jerusalem and Berlin. *Eur J Clin Pharmacol* 17(1): 25-31.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP and Rohde RD (1993). The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329(20): 1456-62.

Lithell HO, Pollare T and Berne C (1990). Insulin sensitivity in newly detected hypertensive patients: influence of captopril and other antihypertensive agents on insulin sensitivity and related biological parameters. *J Cardiovasc Pharmacol* 15(Suppl 5): S46-52.

Luke DR, Halstenson CE, Opsahl JA and Matzke GR (1990). Validity of creatinine clearance estimates in the assessment of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 48(5): 503-8.

Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E and Zucchelli P (1996). Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting- Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 334(15): 939-45.

McKenney JM and Harrison WL (1976). Drug-related hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 33(8): 792-5.

Michaelis D und Jutzi E (1991). Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters-und geschlechtsspezifische Inzidenz und Prävalenzrends im Zeitraum 1960-1987. *Zeitschrift für Klinische Medizin* 46: 59-64.

Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB and El-Kebbi IM (2001). Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 161(13): 1653-9.

Miller MA (2001). Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals--the Food and Drug Administration's perspective. Int J Toxicol 20(3): 149-52.

Mogensen CE, Christensen CK and Vittinghus E (1983). The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 32 Suppl 2: 64-78.

Moore N, Lécointre D, Noblet C and Mabilille M (1998). Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol 45(3): 301-8.

Morgan DB and Davidson C (1980). Hypokalaemia and diuretics: an analysis of publications. Br Med J 280(6218): 905-8.

Mühlberger N, Schneeweiss S and Hasford J (1997). Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 6(S3): S71-S77.

Peitzman SJ and Agarwal BN (1977). Spontaneous hypoglycemia in end-stage renal failure. Nephron 19(3): 131-9.

Piehlmeier W, Renner R, Schramm W, Kimmerling T, Garbe S, Proetzsch R, Fahn J, Piwernetz K and Landgraf R (1999). Screening of diabetic patients for microalbuminuria in primary care--The PROSIT-Project. Proteinuria Screening and Intervention. Exp Clin Endocrinol Diabetes 107(4): 244-51.

Rabkin R, Ryan MP and Duckworth WC (1984). The renal metabolism of insulin. Diabetologia 27(3): 351-7.

Raml A, Schmekal B, Grafinger P and Biesenbach G (2001). Risk for hyperkalemia during long-term treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in insulin-dependent type

2 diabetics in relation to the glomerular filtration rate. Dtsch Med Wochenschr 126(47): 1327-30.

Ratzmann KP und Schimke E (1995). Inzidenz schwerer Hypoglykämien in Abhängigkeit von der Stoffwechselqualität und dem Patientenwissen. Med Klin 90(10): 557-61.

Rave K, Heise T, Pfutzner A, Heinemann L and Sawicki PT (2001). Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 24(5): 886-90.

Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z and Rachmani R (1998). Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. Arch Intern Med 158(9): 998-1004.

Rawlins MD (1988). Spontaneous reporting of adverse drug reactions. I: the data. Br J Clin Pharmacol 26(1): 1-5.

Rinninger F und Greten H (1998). Glucosestoffwechsel. Innere Medizin: verstehen - lernen - anwenden. G. Schettler und H. Greten. Stuttgart; New York, Thieme. 1: 637-676.

Ritz E und Andrassy K (1998). Niere. Innere medizin: verstehen - lernen - anwenden. G. Schettler und H. Greten. Stuttgart; New York, Thieme. 1: 209-299.

Ritz E, Bergis K, Strojek K and Keller C (1997). Nephropathie und Hypertonie bei Typ-II-Diabetes. Med Klin 92(7): 421-5.

Roughead EE, Gilbert AL, Primrose JG and Sansom LN (1998). Drug-related hospital admissions: a review of Australian studies published 1988-1996. Med J Aust 168(8): 405-8.

Rudberg S, Persson B and Dahlquist G (1992). Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy--an 8-year prospective study. Kidney Int 41(4): 822-8.

Rump A, Stahl M, Caduff F and Berger W (1987). 173 cases of insulin-induced hypoglycemia admitted to the hospital. Dtsch Med Wochenschr 112(28-29): 1110-6.

Rutsky EA, McDaniel HG, Tharpe DL, Alred G and Pek S (1978). Spontaneous hypoglycemia in chronic renal failure. Arch Intern Med 138(9): 1364-8.

Schillbach S (2002). Einfluss des Diabetes mellitus auf die stationäre Verweildauer bei internistischer Behandlung. Jena., Promotionsarbeit

Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK and Avorn J (2002). Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. Eur J Clin Pharmacol 58(4): 285-91.

Segel SA, Paramore DS and Cryer PE (2002). Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. Diabetes 51(3): 724-33.

Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR and Griffin MR (1997a). Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. Jama 278(1): 40-3.

Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR and Griffin MR (1997b). Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. Arch Intern Med 157(15): 1681-6.

Stalnikowicz-Darvasi R (1995). Gastrointestinal bleeding during low-dose aspirin administration for prevention of arterial occlusive events. A critical analysis. J Clin Gastroenterol 21(1): 13-6.

Standl E and Stiegler H (1993). Microalbuminuria in a random cohort of recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients living in the greater Munich area. Diabetologia 36(10): 1017-20.

Stein G und Schmechel H (2002). Diabetes und Niere. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 96(3): 175-82.

Stevens MS and Dunlay RW (2000). Hyperkalemia in hospitalized patients. Int Urol Nephrol 32(2): 177-80.

Stumvoll M, Perriello G, Nurjhan N, Bucci A, Welle S, Jansson PA, Dailey G, Bier D, Jenssen T and Gerich J (1996). Glutamine and alanine metabolism in NIDDM. Diabetes 45(7): 863-8.

Teweleit S, Kuschel U, Hippus M, Goettler M and Bornschein B (2001). Manifestation und Präventionsmöglichkeiten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Pharmakotherapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Med Klin 96(8): 442-50.

Thamer M, Ray NF and Taylor T (1999). Association between antihypertensive drug use and hypoglycemia: a case-control study of diabetic users of insulin or sulfonylureas. Clinical therapeutics 21: 1387-1400.

Thomas EJ and Brennan TA (2000). Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. Bmj 320(7237): 741-4.

Torffvit O and Agardh CD(2001). The impact of metabolic and blood pressure control on incidence and progression of nephropathy. A 10-year study of 385 type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications 15(6): 307-13.

Tran C, Knowles SR, Liu BA and Shear NH (1998). Gender differences in adverse drug reactions. J Clin Pharmacol 38(11): 1003-9.

UK Prospektive Diabetes Study Group (1991). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. Diabetologia 34(12): 877-90.

Veehof LJ, Stewart RE, Meyboom-de Jong B, Haaijer-Ruskamp FM Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. Eur J Clin Pharmacol 55(7): 533-6.

WHO (1972). WHO technical Report 1972.

Wille H und Schönhöfer PS (2002). Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle. Der Internist 43: 469-481.

Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T, Ujihara U, Takahashi C and Omori Y (1997). Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 40(4): 405-11.

Danksagung

Für die Überlassung des Themas bedanke ich mich bei der ehemaligen Direktorin des Institutes für Klinische Pharmakologie der FSU Jena, Frau Prof. Dr. med. habil. A. Hoffmann.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. I.R. Reimann, die mir jederzeit mit Rat und Hilfe zur Seite stand.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. R. Fünfstück und den Ärztinnen und Ärzten der Inneren Abteilungen I und II des Sophien- und Hufelandklinikums Weimar für die Unterstützung bei der Erfassung der unerwünschten Arzneimittelereignisse.

Katrin Maier

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Fr. Dr. med. I.R. Reimann

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 26.02.2004

Lebenslauf

Name: Katrin Maier

Geburtstag: 21.01.72

Geburtsort: Luckenwalde

1988 Abschluß 10.Klasse

1988-1991 Ausbildung als Krankenschwester an der Med. Fachschule
Luckenwalde

1991-1993 Abitur Oberstufenzentrum II in Potsdam

1993/1994 Praktikum im Foyer Porta in Paris

1994-2001 Studium Humanmedizin Friedrich - Schiller - Universität Jena

08/01-03/02 Elternzeit

03/02-09/02 Ärztin im Praktikum am Institut für Klinische Pharmakologie der
FSU Jena

01/03-03/03 Promotionsabschlußstipendium der Friedrich - Schiller -
Universität Jena

seit 04/03 Ärztin im Praktikum, Abt. für Gyn./Geburtshilfe, KKH Saale-Unstrut
Naumburg